Aus dem anatomischen Institut der Königl. Tierärztlichen Hochschule zu Berlin.

Beiträge zur Kenntnis von Blutplättchen und Blutgerinnung unter besonderer Berücksichtigung des Pferdes.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde der durch die ordentlichen Professoren der Kgl. Tierärztlichen Hochschule zu Dresden verstärkten Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig.

Vorgelegt von

Adolf Richard Walther
aus Mainz a. Rh.

Mit 5 Textfiguren.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.
1910.

Aus dem anatomischen Institut der Königl. Tierärztlichen Hochschule zu Berlin.

Beiträge zur Kenntnis von Blutplättchen und Blutgerinnung unter besonderer Berücksichtigung des Pferdes.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde der durch die ordentlichen Professoren der Kgl. Tierärztlichen Hochschule zu Dresden verstärkten Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig.

Vorgelegt von

Adolf Richard Walther
aus Mainz a. Rh.

ACAD. LIBR. BAT. BUDA.

Mit 5 Textfiguren.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.
1910.

Gedruckt mit Genehmigung der durch die ordentlichen Professoren der Tierärztlichen Hochschule in Dresden verstärkten medizinischen Fakultät zu Leipzig. Referent: Herr Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. Ellenberger.

Sonderabdruck aus der Zeitschrift für Tiermedizin 1910.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

I. Morphologie der Blutplättchen 5

II. Die Bedeutung der Blutplättchen beim Säugetiere . . 18

III. Thrombocyten und Blutgerinnung 34

IV. Die Gerinnungszeit des Pferdeblutes 38

V. Über die Zählung der Thrombocyten 46

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546804_0054

I. Morphologie der Blutplättchen*).

Durchsuchen wir die Literatur mit Bezug auf alle Angaben, die über die äußere Gestalt der Blutplättchen vorliegen, so ergibt sich ein bei diesem dritten Blutformbestandteil seltenes Übereinstimmen unter allen Autoren. Sie alle, mögen sich nun ihre Untersuchungen auf den Menschen oder die gebräuchlicheren kleineren Tiere beziehen, stehen auf dem Standpunkt, daß die Blutplättchen, solange sie keinerlei Veränderungen erfahren haben, runde Scheibchen sind; eine Anschauung, die auch die weiter unten noch zu schildernden Beobachtungen mit abweichenden Ergebnissen nicht zu erschüttern vermocht haben. So beschreibt der erste Untersucher, Bizzozero[13]) die Blutplättchen als „äußerst dünne Plättchen in Gestalt von Scheiben mit parallelen Flächen oder seltener von linsenförmigen Gebilden, rund oder oval und von 2—3 mal kleinerem Durchmesser, als die roten Blutkörperchen". Eberth und Schimmelbusch[31]) schildern die Thrombocyten folgendermaßen: „Die unversehrten Blutplättchen sind im strömenden Blute dünne, platte, farblose Scheiben, die zwar homogen erscheinen, aber nicht oder nur wenig glänzen. Es könnte bei Zirkulations-

*) Das Kapitel I und die erste Hälfte des Kapitels IV, sowie die Fig. 1 und 2 sind schon einmal in Pflügers Archiv, Bd. CXXIII, S. 233 bis 248 veröffentlicht und werden hier, an vielen Stellen neu überarbeitet und ergänzt, im Zusammenhange wiederholt.

beobachtung so scheinen, als ob sie zum Teil oval seien, in der Tat aber sind sie runde Scheiben und täuschen nur bei einer Schrägstellung die ovale Form vor.“

Auch Laker[53]), der die „Blutscheibchen“ im zirkulierenden Blute des Fledermausflügels sah, schildert sie als ausgesprochene, sehr flache Scheibchen, für die er sogar eine zentrale Delle als wahrscheinlich in Anspruch nimmt. Es war unter diesen Umständen von vornherein anzunehmen, daß auch die Thrombocyten des Pferdes, die bisher eine eingehendere Untersuchung noch nicht erfahren haben, von dieser allgemeinen Beschreibung ebenfalls nicht abweichen. Um so auffallender ist es, daß ich zu einem, den oben zitierten Beschreibungen entsprechenden Ergebnisse bei den Blutplättchen des Pferdes nicht gelangen konnte. Auf dem unten noch näher zu beschreibenden Deetjen-Agar, von dem wir annehmen müssen, daß er die Thrombocyten am längsten und besten konserviert, sind die Blutplättchen vielmehr meist in der Form von Spindeln, die einem ziemlich stark wechselnden Aussehen unterliegen, zu beobachten. Sie stellen sich entweder dar als wahre Spindeln von mehr oder weniger typisch ausgeprägter Form oder als Kugeln mit einer verschiedenen Anzahl von Ausläufern. Bald sind es deren nur zwei, die sich dann genau gegenüberstehen und so einen Übergang zur echten Spindel darstellen. Bald ist es nur einer, der dann meist sehr lang ist; bald sind es auch eine größere Zahl, von denen dann aber in den weitaus meisten Fällen ein sich gegenüberstehendes Paar besonders stark entwickelt ist; Gebilde, wie sie Nattan-Larrier unter der Bezeichnung „Formes étirées“ zusammenfaßt[69]). Diese Formen sind aber nur zu Anfang in den Präparaten zu sehen; nach einigen Stunden scheinen diese großen Ausläufer seltener zu werden, die Blutplättchen nehmen mehr Sternform an und zeigen dann allmählich jene Erscheinungen des Unterganges, die schon so häufig beschrieben worden sind.

Nach diesen Beobachtungen habe ich zunächst das Blut anderer Tierarten unter den gleichen Bedingungen auf das

Vorkommen dieser Blutplättchenformen untersucht und konnte sowohl beim Meerschweinchen wie beim Kaninchen auf dem Deetjen-Agar ganz der oben gegebenen Beschreibung entsprechende Gebilde nachweisen. Bei dem letzteren Tiere sogar in dem, beim Sedimentierenlassen des Blutes im eisgekühlten paraffinierten Zylinder erhaltenen Plasma*).

Daß diese Gebilde die wirkliche Form der Blutplättchen nicht sein können, lehrt eine einfache Überlegung, die durch die Beobachtung am Mikroskop völlig bestätigt wird. In den Agarpräparaten, wo Strömungen sehr leicht gegen den Willen des Untersuchers zustande kommen, auf alle Fälle jedoch durch einen leisen Druck auf das Deckglas mühelos zu erzielen sind, sieht man, daß die erwähnten feinen Ausläufer auf andere mit dem Strome vorbeitreibende Blutplättchen wie Fangvorrichtungen wirken und so zur Entstehung von kleinen Häufchen, ja wahren Kettchen führen können; alles Erscheinungen, für deren Auftreten innerhalb des zirkulierenden Blutes bisher keinerlei Anhaltspunkte gefunden wurden, die aber auch wegen der damit verbundenen Neigung zur Thrombose und der so bedingten Gefahr für das betreffende Tier schon an und für sich als ausgeschlossen gelten dürften. Tatsächlich konnte ich nun auch in ganz vereinzelten Fällen und sofort nach Herstellung der Präparate in diesen Blutplättchenformen nachweisen, von denen man annehmen darf, daß sie die ursprüngliche Gestalt derselben darstellen. Es waren zarte, schlanke, auf dem Querschnitt anscheinend drehrunde Spindeln, an beiden Enden leicht knopfförmig verdickt. In unverändertem Zustande sind sie 6—7 μ lang, etwa 1 μ breit, zeigen keinerlei Färbung, sind klar, durchsichtig und erscheinen — ungefärbt — völlig strukturlos. So sieht man sie aber nur bei sorgfältiger Anwendung

*) Die Mitteilungen von Wright[104]) und Schmauch[89]) p. 226, wonach die Blutplättchen der Katze durch ihre Größe ein besonders dankbarer Gegenstand der Untersuchung sind, sind mir zu spät zu Gesicht gekommen, als daß ich davon noch hätte Gebrauch machen können.

ganz bestimmter Vorsichtsmaßregeln. Und auch dann tritt immer noch recht bald die Veränderung ein, die zur Entstehung der gewöhnlich als Blutplättchen bezeichneten und beschriebenen Gebilde führt. Wir haben uns dabei die Zwischenstufen, die sich nur sehr schwer an ein und demselben Blutplättchen nacheinander verfolgen lassen, folgendermaßen zu denken: Zunächst spitzt sich die Spindel zu, sie wird kürzer und dicker; die vorher stumpfen Enden werden spitz und stellen so zwei feine Ausläufer dar. Daneben scheinen aber auch schon Veränderungen im Innern vorgegangen zu sein. Die zuerst völlig homogene Substanz der Spindel wird sehr feinkörnig, und ein scharf umgrenztes, feines, sehr stark lichtbrechendes und gelblich glänzendes Körnchen wird sichtbar, wie es schon von verschiedenen Seiten für die Blutplättchen verschiedener Säugetierarten beschrieben (s. Weidenreich[101]), S. 157). In diesem Zustande zeigen die Blutplättchen schon eine gewisse Neigung, sich zu Häufchen zu vereinigen, indem sie mit den Ausläufern aneinander hängen bleiben. Eine Eigenschaft, die beim nächsten Stadium schon stärker hervortritt. Dann hat sich der „Leib" des Plättchens zu einer Scheibe (oder Kugel?) zusammengezogen; da jedoch die Länge der Spindel selbst dabei sich nicht zu ändern scheint, so gewinnen dadurch die Ausläufer immer mehr an Ausdehnung. Oft liegt aber auch die so entstandene, rundliche Verdickung nicht in der Mitte der ursprünglichen Spindel, sondern an einem Ende derselben oder aber ihm doch mehr oder weniger nahe; dadurch werden die Ausläufer ungleich lang, ja der eine kann völlig fehlen, während der andere die vierfache Ausdehnung des Durchmessers des Körpers zeigt; Gebilde, wie sie auch Bürker[22]) bei Meerschweinchen im Mesenterium beobachtet und als spermatozoenähnliche Formen der Blutplättchen gekennzeichnet hat.

Ich will nicht versäumen, hier zu erwähnen, daß leicht der Verdacht aufsteigen kann, als wären diese spindelförmigen Blutplättchen mit langen spitzen Ausläufern weiter nichts, als Kunstprodukte, entstanden durch Zerrung der an Deckglas und

Objektträger klebenden Blutplättchen. Und in der Tat könnte dieser Gedanke eine gewisse Unterstützung finden in dem Umstande, daß häufig die Blutplättchen in einer größeren Anzahl in ihrer Längsachse ganz parallel gerichtet erscheinen. Da nun aber einerseits diese Erscheinung als die Folge einer im gleichen Sinne auf eine größere Zahl von Blutplättchen wirkenden Strömung aufgefaßt werden kann, andererseits im selben Präparate sich immer Formen finden, die eine ganz andere Lagerung haben, ich auch spindelförmige Blutplättchen in größerer Zahl in Präparaten gefunden habe, deren Herstellung solche Einwirkungen ausschließt, z. B. im durch Sedimentierenlassen erhaltenen Plasma des Kaninchenblutes, so kann ich diesen Einwand nicht gelten lassen. Nach einiger Zeit lassen sich auch die erwähnten beiden großen Fortsätze nicht mehr unterscheiden, das Ganze stellt sich vielmehr dem von oben auf dasselbe sehenden Beschauer als ein kleines, stark gekörntes, kreisähnliches oder ovales Gebilde dar. Ob dasselbe immer ein flaches Plättchen ist, wage ich mit der Sicherheit anderer Beobachter nicht zu entscheiden. Für einen Teil der Formen, die ich sah, ist diese Bezeichnung zweifellos zutreffend. Ob auch für den anderen, größeren Teil, das scheint mir nach meinen Untersuchungen sehr zweifelhaft. Da man diese Tatsache jedoch nur an den sich wälzenden, mit dem Strome fließenden Plättchen feststellen kann, diese Beobachtung jedoch aus naheliegenden Gründen immer mit ziemlichen Schwierigkeiten verbunden ist, so ist die Frage nicht leicht zu entscheiden. Ich möchte gegenüber der bisherigen Anschauung nur hervorheben, daß bei allen Stadien des Unterganges die Scheibenform sehr viel seltener zu beobachten ist, als man seither angegeben hat. Meist sind es Kugeln, die, zackig begrenzt, nur eine Reihe von feinen, gleichmäßig über die Oberfläche verteilten Spitzen erkennen lassen, die die bekannten Anhäufungen der Plättchen zu dichten Klumpen ausgezeichnet begünstigen. Doch lassen sich die einzelnen Plättchen innerhalb des Haufens immer noch deutlich unterscheiden. Sie verschieben sich noch gegen-

einander, wenn irgend eine Strömung im Innern des Präparates auf sie einwirkt. Die für diese Gebilde charakteristische Klebrigkeit dagegen kennzeichnet ein neues Stadium des Zerfalls; die dann auftretenden Klümpchen zeigen ein viel dichteres Gefüge, und vor allem: sie haften sehr fest am Deckglas oder Objektträger.

Was die Geschwindigkeit anbetrifft, mit der dieser Untergang beim Pferde im Verhältnis zu anderen Tieren sowie zum Menschen vor sich geht, so läßt sich darüber zahlenmäßig eine Angabe naturgemäß nur sehr schwer machen. Ich möchte aber doch behaupten, daß die in Frage stehenden Vorgänge beim Pferde immerhin nicht unwesentlich längere Zeit brauchen wie etwa beim Menschen.

Die Verfahren, deren ich mich bei meinen Untersuchungen bedient habe, waren folgende:

Die besten Resultate erhielt ich auf dem von Deetjen[24]) angegebenen Agar. Hier gelingt es bei Anwendung aller Vorsicht, die ganz unversehrten Blutplättchen des Pferdes in ihrer reinen Spindelform festzustellen und alle die oben geschilderten Untergangsformen derselben zu beobachten. Das Verfahren besteht, kurz gesagt, darin, daß eine 1 %ige Agarlösung mit etwa 0,6 % NaCl, 0,7 % $NaPO_3$ und 0,5 % K_2HPO_4 versetzt und die so erhaltene Masse in dünner Schicht zum Erstarren auf einen Objektträger ausgegossen wird. Auf diesen wird dann der Blutstropfen gebracht, das Ganze mit einem möglichst sorgfältig gereinigten Deckglas bedeckt und das Blut in dem so zwischen Agar und Deckglas entstehenden, sehr flachen Raume untersucht. Der Agar ist möglichst frisch zu benutzen. Auch darf die Metaphosphatlösung, die ihm zugesetzt wird, nicht älter wie 3 Tage sein, da dieses Salz nach Helber[44]) sich in Lösung sehr leicht zersetzt. Vor allem aber ist eins zu betonen: Das Blut ist nach seinem Austritt aus dem Gefäß so schnell wie irgend möglich durch Herstellung des Präparates gegen jede weitere Veränderung zu schützen. Selbst Bruchteile von Sekunden genügen, um alle Blutplättchen zu

verändern, so daß dann das Suchen nach unversehrten Spindeln vielfach ergebnislos bleibt. Meine schon in Pflügers Archiv Bd. CXXIII, S. 236, ausgesprochene Vermutung, daß es sich dabei entgegen der vielfach gebräuchlichen Anschauung nicht um den Einfluß der Austrocknung des Blutes handelt, sondern um bisher unbekannte äußere Einflüsse, physikalischer oder chemischer Art, hat sich durch die neuesten Untersuchungen von Deetjen[20]) als richtig erwiesen. Nach diesen Beobachtungen ist die Zerstörung der Blutplättchen im extravaskulären Blute auf Änderung der Reaktion durch Austreten der Kohlensäure aus dem Blute zurückzuführen.

Die Veränderungen treten sehr rasch ein, wenn das Blut nur langsam aus dem Stichkanal der Haut hervorquillt. Deshalb werden auch die wenigsten Präparate gelingen, die man von Blut herstellt, das beim Pferde tropfenweise aus angeschnittenen kleineren Venen der Haut gewonnen ist.

Legt man jedoch weniger Wert darauf, die Blutplättchen in ihrer ursprünglichen, ganz unveränderten Gestalt zu sehen, so genügen die beiden folgenden Verfahren:

1. Man bringt nach Bürker[18]) einen möglichst großen Blutstropfen auf ein Stück gut geglätteten Paraffins und dieses sofort in eine feuchte Kammer. Hier setzen sich nach kurzer Zeit die schwereren Blutbestandteile nach unten ab, und es gelingt leicht mit einem an die Kuppe des Tropfens gebrachten Deckglas, das darüber befindliche Plasma abzunehmen. Es zeigt dann die Blutplättchen in großen Mengen, allerdings meist schon ziemlich stark verändert. Es ist hier noch zu erwähnen, daß im Gegensatz zum Menschen, bei dem man nach Bürker 20—30 Minuten absetzen lassen soll, die Scheidung beim Pferdeblut aus weiter unten noch zu erwähnenden Gründen in bedeutend kürzerer Zeit, meist schon nach 10 Minuten fast völlig beendet ist.

2. Zur Gewinnung größerer Mengen von blutplättchenhaltigem Plasma ist das Absetzenlassen des Blutes in gut paraffiniertem Zylinder in der Kälte vorzüglich geeignet. Das

Pferdeblut zeigt bekanntlich ein von dem Blut aller anderen daraufhin untersuchten Säugetierarten, nur für den Esel haben bisher Achard und Aynaud ein ähnliches Verhalten nachgewiesen[1]), wesentlich verschiedenes Verhalten. Während wir z. B. beim Kaninchenblut nach 24stündigem Stehen kaum den zehnten Teil der ganzen Blutsäule an Plasma erhalten haben mögen, betrug beim Pferdeblut das Verhältnis zwischen dem Plasma und der abgesetzten roten Schicht im Durchschnitt einer Reihe meiner Versuche (das Blut verschiedener Individuen zeigte dabei unter gleichen Bedingungen ziemlich große Unterschiede) nach 24stündigem Stehen

3 : 2

und auch nach sechsstündigem Stehen schon

2 : 3.

Die Abscheidung der roten Blutkörperchen ist jedoch nie eine vollständige. Selbst nach 22stündigem Stehen fand ich beim schichtweisen Absaugen des Plasmas in allen Höhen desselben noch rote Blutkörperchen, zwar stets einzeln liegend, doch fast in jedem Gesichtsfelde des Präparates. Auch weiße Blutkörperchen sind in dem gleichen Plasma etwa in gleicher Zahl wie die Erythrocyten zu finden. Untersucht man jedoch schon nach nur zweistündigem Stehen, so sind die Leukocyten sogar weit in der Überzahl gegenüber den Erythrocyten. Sie senken sich erst allmählich und bilden dann, etwa nach fünfstündigem Absetzen, die bekannte, oft mehrere Millimeter starke graue Schicht. Auch die Blutplättchen folgen langsam der Schwerkraft, doch immer nur ganz unvollständig. Sowohl die größeren Haufen wie die einzelnen Gebilde. Ich möchte daraus jedoch keinen Schluß auf ihr spezifisches Gewicht ziehen. Verschiedene Tatsachen sprechen vielmehr dafür, daß dasselbe doch größer ist, wie es nach diesem einfachen Versuche den Anschein erwecken könnte. Zwar hat Laker[53]) im strömenden Blute des ausgespannten Fledermausflügels die Blutplättchen die äußerste Schicht des Axialstromes bilden und sie langsamer fließen sehen wie die Erythrocyten. „Aus diesem Verhalten

läßt sich", wie er sagt, „der Schluß ziehen, daß die Blutscheibchen ein geringeres spezifisches Gewicht haben als die roten Blutkörperchen." Andererseits berichtet Eberth und Schimmelbusch [31]), sowie Bizzozero [12]), die hauptsächlich mit Mesenterien der verschiedensten Versuchstiere unter Anwendung möglichster Vorsichtsmaßregeln arbeiteten, übereinstimmend, daß die Blutplättchen bei unveränderter Zirkulation im Gefäß des lebenden Tieres zusammen mit den spezifisch schweren Erythrocyten im Axialstrom dahinfließen, was nur bei annähernd ähnlichem spezifischem Gewicht der beiden Blutbestandteile denkbar erscheint. Man hat demnach das langsame Absetzen im Plasma auf die feinen Ausläufer und die unregelmäßig zackige Form der veränderten Plättchen zurückzuführen, die, ähnlich wie bei vielen Formen der niedrigsten Organismen, als Schwebevorrichtung dienen.

Ich habe versucht, auch zu ermitteln, warum das Absetzen der roten Blutkörperchen des Pferdes so schnell erfolgt. Es lag nahe, das spezifische Gewicht derselben mit dem der roten Blutkörperchen anderer Tierarten zu vergleichen, indem man die Geschwindigkeit vergleicht, mit der sie sich in der gleichen physiologischen Kochsalzlösung senken, mit der das betreffende Blut verdünnt worden ist. Aber schon Brat [15]) wies nach, daß man dieses Verfahren zu vergleichenden Untersuchungen nicht heranziehen kann, da die Verschiedenheit der biologischen Eigenschaften der roten Blutkörperchen bei den verschiedenen Tierarten so weit geht, daß mit der gleichen Kochsalzlösung verdünntes Pferdeblut eine Verzögerung, Rinderblut dagegen eine Beschleunigung der Senkung der roten Blutkörperchen erfuhr.

Ich mußte deshalb einen anderen Weg einschlagen und habe zu diesem Zwecke eine Reihe von Bestimmungen des spezifischen Gewichtes nach der Benzol-Chloroform-Methode Hammerschlags vorgenommen. Dieselben ergaben folgende Zahlen:

	Pferd		Mensch nach Engel
Blut	1,057		1,058
Serum	1,0247		1,028
Plasma	1,028	nach 7stünd. Stehen	—
Roter Blutkörperchenbrei	1,087		1,088

Trotzdem diese Untersuchung noch nicht an einer genügenden Zahl von Fällen ausgeführt ist, kann ich sie hier doch schon anführen, denn sie zeigen untereinander ziemlich gute Übereinstimmung. Die von Engel[34]) angegebenen entsprechenden Zahlen für den Menschen habe ich in der zweiten Spalte zum Vergleich hinzugefügt.

Das spezifische Gewicht der roten Blutkörperchen des Menschen ist nach Landois[54]) 1,105. Um nun die entsprechende Zahl für das Pferd zu finden, habe ich folgenden Gang der Berechnung eingeschlagen: Das oben angegebene spezifische Gewicht des Blutkörperchenbreies bezieht sich auf ein Verhältnis desselben zum Plasma wie 65 : 35. Das richtige Verhältnis der roten Blutkörperchen zum Plasma beträgt jedoch beim Pferde nach Untersuchungen aus Hoppe-Seylers Laboratorium 32,6 : 67,4. Demnach setzt sich in unserem Falle der rote Blutkörperchenbrei zusammen aus 32,6 Teilen eigentlicher roter Blutkörperchen und 65—32,6 = 32,4 Teilen Plasma, also aus völlig gleichen Teilen. Wir können demnach die folgende Gleichung aufstellen:

Spezifisches Gewicht des Plasmas + spezifisches Gewicht der roten Blutkörperchen = doppeltem spezifischen Gewicht des roten Blutkörperchenbreies oder $1{,}028 + x = 2 \cdot 1{,}0868$; daraus ergibt sich

$$x = 2{,}1736 - 1{,}028 \text{ oder}$$
$$x = 1{,}1456$$

als spezifisches Gewicht der Erythrocyten des Pferdes.

Ich bin mir zwar vollkommen bewußt, daß diese Art der Bestimmung aus verschiedenen Gründen zu keinem sehr ge-

nauen Ergebnis führen kann, doch halte ich es immerhin für hinreichend genau, um daraus die Schlüsse zu ziehen, wegen deren ich die ganze Betrachtung angestellt habe. Ob man mit dem ja von der entsprechenden Zahl beim Menschen recht verschiedenen spezifischen Gewicht der Erythrocyten des Pferdes jedoch ein so verschiedenes Verhalten beim Absetzen des Blutes hinreichend begründen kann, ist für mich immerhin noch fraglich. Ich glaube vielmehr, daß auch die Blutplättchen dabei eine gewisse Rolle spielen; denn es ist wohl zu verstehen, daß die im Plasma schwebenden, zackig veränderten Blutplättchen dem Niedersenken der anderen Blutbestandteile einen gewissen Widerstand entgegensetzen, und daß dieser Widerstand um so größer ist, je schneller und stärker dieser dritte Formbestandteil des Blutes seine Veränderungen eingeht. Da wir allen Grund haben, anzunehmen, daß diese beim Pferde verhältnismäßig langsamer zustande kommen wie bei den anderen in dieser Hinsicht bekannten Tieren, so wäre somit eine weitere Erklärung für das eigentümliche Verhalten des Pferdeblutes gegeben.

Es wäre auffallend, wenn die am Anfang dieses Aufsatzes wiedergegebenen Beobachtungen über die Form der Blutplättchen in der Literatur noch keinerlei Beschreibung gefunden hätten. Zwar stellen sich fast alle Beobachter ausdrücklich auf den Standpunkt, daß die unveränderten Thrombocyten flache Scheiben seien, und niemand hat bisher dieser Behauptung Widerspruch entgegengesetzt. Nichtsdestoweniger finden sich in der Literatur eine ganze Reihe von Angaben, die an sich schon Bedenken gegen diese landläufige Annahme erregen müssen. So schreibt schon Bizzozero[12]): „Die Blutplättchen des Hundes sind groß, deutlich und dabei manchmal von so gestreckter, ovaler Form, daß ihre Längsachse den Durchmesser eines roten Blutkörperchens übertrifft.“ Dekhuyzen[29]) gibt drei Abbildungen solcher „Spindelzellen“ vom Menschen und vom Kaninchen, wie er sie nach Fixierung des Blutes in einem Osmiumsäuregemisch erhalten hat, die ganz

denen des Pferdes entsprechen. Van Emden[33]) beschreibt ebenfalls beim Menschen im Gegensatz zu den, die gewöhnliche Form der Blutplättchen bildenden, runden oder ellipsenförmigen opaken Scheibchen „größere Plättchen, die oft eine Wurstform haben, sehr deutlich feinkörnig sind und vielfach ein exzentrisch liegendes, lichtbrechendes Fleckchen zeigen, wie ein solches schon von Hayem beschrieben worden ist". Auch Bürker[18]) bezeichnet die Thrombocyten als „meist runde, schwach bikonvexe Scheibchen, und das ist wohl die normale Form, daneben aber auch noch als bläschen- oder spindelförmige Gebilde mit ein oder mehreren Fortsätzen." In neuerer Zeit hat dann noch Weidenreich[101]) darauf aufmerksam gemacht, daß sich neben den kreisrunden Scheiben noch „in einem hohen Prozentsatz ovale, keilförmige, zugespitzte und besonders wurst- und raupenähnliche Elemente finden" (S. 157).

Es liegt nun sehr nahe, die endgültige Entscheidung über die eigentliche Form des dritten Blutformbestandteiles in den Arbeiten zu suchen, die sich mit der Beobachtung desselben im strömenden Blute des lebenden Tieres befassen, in erster Linie also in dem klassischen Werke von Eberth und Schimmelbusch[31]). Aber auch hiermit kommt man zu keinem eindeutigen Resultate. Diese Forscher beschreiben zwar ebenso wie ihre Vorgänger die „unversehrten Blutplättchen als dünne, glatte, farblose Scheiben, die homogen erscheinen". Die Berechtigung, diese Beschreibung als unzutreffend in Zweifel zu ziehen, geben diese Autoren ihren Lesern aber selbst in den zahlreichen Abbildungen, die sie ihrer Abhandlung beifügen. Hier sind die Blutplättchen fast nur als kleine, schlanke Spindeln wiedergegeben, einerlei ob sie frei zirkulieren oder an der Gefäßwand haften. In den meisten Bildern sieht man die Kreisform, also die angebliche Aufsicht auf das Plättchen überhaupt nicht, in den wenigen, wo sie zu finden ist, überwiegt die „seitliche" Ansicht bei weitem an Zahl. Die Annahme, daß die Untersucher wohl die richtige Spindelform gesehen, sie jedoch unter dem Einfluß der Untersuchungs-

ergebnisse am extravaskulären Blute falsch gedeutet haben, ist deshalb sehr naheliegend, zumal da nicht einzusehen ist, warum die Thrombocyten außerhalb des Gefäßes sich stets flach legen, im zirkulierenden Blute jedoch sich stets senkrecht zum Gesichtsfeld einstellen sollen. Das für die Arbeit von Eberth und Schimmelbusch Gesagte gilt auch wörtlich für die Ausführungen und Zeichnungen Bizzozeros[12]). Auch er gibt die Thrombocyten in seinen Zeichnungen zum ganz überwiegenden Teil in der „Seitenansicht" wieder.

Diese Widersprüche veranlaßten mich zum Versuche, auch beim Pferde die Thrombocyten im zirkulierenden Blute zu beobachten. Dem zu diesem Zwecke in den Vinsotschen Operationstisch gebrachten Anatomiepferde wurde nach Flankenschnitt der Darm aus der Bauchhöhle entnommen. Das Darmgekröse erwies sich jedoch als zu dick, die ganze Versuchsanordnung als viel zu schwierig und umständlich, als daß auf diesem Wege etwas zu erreichen gewesen wäre.

Es kann nun gegen die Auffassung, daß wir als die wahre Gestalt der Thrombocyten die Spindelform anzusehen haben, eingewendet werden, daß die Blutplättchen in einer Reihe von Konservierungsmitteln, ich nenne in erster Linie die Formollösung Kemps[18]), zweifellos die allgemein angegebene Form der Scheiben zeigen. Andererseits ist jedoch zu betonen, daß gar kein Anlaß dazu vorliegt, anzunehmen, daß diese Konservierungsflüssigkeiten die Thrombocyten auch tatsächlich in ihrer wahren Gestalt konservieren, daß sie an ihrer Form keinerlei Veränderungen veranlassen. Bedenken wir doch, daß man sich über die eigentliche Form der roten Blutkörperchen, Riesen gegenüber den empfindlichen Thrombocyten, noch lange nicht einig ist, daß die verschiedene Gestalt derselben in den verschiedenen Fixierungsflüssigkeiten wesentlich von einander abweichende Beurteilungen durch die einzelnen Forscher erfährt.

Man hat zwar in neuerer Zeit den Ausdruck Spindelzellen auch so schon von dem mit diesem Namen bezeichneten Blutbestandteile der niederen Tiere auch auf die entsprechenden

Gebilde des Säugetierblutes übertragen, nicht ohne von verschiedener Seite Widerspruch zu finden. Besonders entschieden tritt Dekhuyzen für diese Anwendung des Namens „Spindelzellen“ auf die Blutplättchen der Säugetiere ein, ohne jedoch die Berechtigung zum Gebrauch dieses Ausdruckes nachzuweisen und ohne eine Erklärung zu geben für die ganz verschiedenen Formen der Blutplättchen, die er z. B. in seiner Fig. 4 abbildet, wo er runde und sternförmige Plättchen mit den schon erwähnten eigentlichen Spindeln zusammenstellt.

Fassen wir dies alles zusammen, so kann man wohl sagen, daß alles für eine wahre Spindelform der Blut-„Plättchen“ spricht, für die Scheibenform jedoch nicht viel mehr als das Vorurteil, in dem seit einem Vierteljahrhundert jeder Untersucher von vornherein unter dem Einfluß eines unpassend gewählten Ausdruckes befangen ist.

II. Die Bedeutung der Blutplättchen beim Säugetiere.

Derjenige, der die Literatur über die Blutplättchen, selbst nur die der neuesten Zeit zu studieren beginnt, wird bald zu der Überzeugung kommen, daß es ein heißumstrittener Boden ist, den er dabei betritt. Schon der Name, den die einzelnen Forscher für den von ihnen beobachteten Formbestandteil des Blutes gebrauchen, zeigt, wie verschieden ihre Auffassungen über diesen Gegenstand sind.

Teils wählt man möglichst indifferente Ausdrücke: so spricht Fr. Arnold von „Elementarkörnern“, Max Schultze von „Körnchenbildungen“, während Laker[52]) die gleichen Gebilde als „Blutscheibchen“ bezeichnet. Ja selbst Bizzozero, dessen klare Anschauungen über den hier in Frage stehenden Blutbestandteil die neueren Untersuchungen wieder sehr in den Vordergrund gerückt haben, wählt nur die einfache Bezeichnung „Blutplättchen“. Andere dagegen legen sich schon mit dem von ihnen gebrauchten Ausdruck fest: So Riess[82]), wenn er von „Zerfallkörperchen“ spricht, Hayem[41]), der mit der Bezeichnung „hématoblastes“ seine Auffassung von den

Blutplättchen als Mutterzellen der roten Blutkörperchen darlegt; Löwit und Lilienfeld, die vom Standpunkt des physiologischen Chemikers die Namen „Globulinplättchen", bezüglich „Nukleinplättchen" gewählt haben; Dekhuyzen, der den Ausdruck „Thrombocyt" geprägt, für den er uns in „Pfropfzelle" zugleich eine vorzügliche Verdeutschung gegeben hat. In neuester Zeit greifen dann Achard und Aynaud[2]) mit dem Namen globulins noch einmal auf die Vorschläge von Lilienfeld zurück, während Deetjen[26]) die Namen „Tryptocyten" und (den meiner Ansicht nach sehr glücklich gewählten Ausdruck) „Chlorocyten" vorschlägt.

Man kommt nun bald zu der Überzeugung, daß sich unter all diesen Namen bei den verschiedenen Autoren ganz verschiedene Begriffe verbergen. Im Laufe der Zeit sind nämlich unter dem Sammelnamen „Blutplättchen" Gebilde zusammengefaßt worden, die, teils in normalem, teils in verändertem Blute vorkommend, nach den Auffassungen einer ganzen Reihe von Forschern, denen ich mich hierbei vollkommen anschließen muß, gar nichts mit einander zu tun haben.

Der Begriff der wirklichen Thrombocyten ist allerdings schwer einwandfrei zu definieren, weder ihre morphologische noch ihre physiologische Eigenschaften, am wenigsten aber ihre Genese gaben bisher Gelegenheit zu einer klaren und unbestrittenen Umgrenzung.

Was den inneren Aufbau der Thrombocyten betrifft, so handelt es sich bei dem Streit über diesen Punkt vor allem um zwei Fragen: 1. gibt es hämoglobinhaltige Blutplättchen? 2. Ist ein Kern vorhanden oder nicht? Wenn ich den letzteren Punkt vorwegnehme, so stehen sich da in der Hauptsache die Anschauungen von Kopsch[50]) und Weidenreich[101]) gegenüber. Während der erstere, in neuerer Zeit dann noch einmal Vallet[99]), für das Vorhandensein eines richtigen Kernes eintritt, läßt nach Weidenreich die „als Kern in Frage kommende „körnige Masse" die regelmäßige Struktur eines Zellkernes völlig vermissen" (S. 161). Zieht man dann noch

in Betracht, daß die neueste Arbeit Deetjens[26]) nach der Art der Beschreibung von Kern und Kernmembran („wenn diese Hüllschicht auch wohl chemisch und morphologisch verschieden ist von der Kernmembran, wie wir sie sonst an Zellen kennen, so macht sie doch den Eindruck einer wirklich differenzierten Umhüllung der Kernsubstanz") nicht geeignet erscheint, die Bedenken Weidenreichs zu überwinden, so muß man sagen, daß mindestens bisher der Nachweis eines Kernes in den Thrombocyten noch nicht einwandfrei gelungen ist. Was dagegen die Frage betrifft, ob die Thrombocyten Hämoglobin enthalten oder nicht, so muß ich dieselbe ganz entschieden verneinen. In keinem einzigen meiner sämtlichen Präparate, weder im Menschen- und Pferdeblut, noch bei Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen, habe ich Blutplättchen gesehen, die das bekannte Gelb des Hämoglobins gezeigt hätten. Wohl läßt sich bei unscharfer Einstellung ein gelblicher Schimmer beobachten, derselbe ist aber bei näherem Zusehen sofort als Täuschung zu erkennen. Dieser Punkt ist besonders zu betonen, weil die das Gegenteil ergebenden Beobachtungen verschiedener Forscher, wie Hayem, Schwalbe usw., ein wichtiges Beweisstück für ihre Auffassung von der Genese der Thrombocyten bilden.

Wenden wir uns nunmehr dieser letzteren Frage, der Entstehung der Pfropfzellen, zu, so finden wir, daß bisher folgende Anschauungen über dieselbe in der Literatur bekannt geworden sind:

1. Die Blutplättchen sind im zirkulierenden Blute nicht vorhanden, sie entstehen erst beim Austritt desselben aus den Gefäßen und zwar:

a) aus den roten Blutkörperchen;

b) aus den weißen Blutkörperchen;

c) aus beiden;

d) sie stellen Niederschläge aus dem Blutplasma dar.

2. Die Präexistenz der Blutplättchen steht fest, sie entstehen jedoch innerhalb der Blutgefäße auf eine der vier unter 1. genannten Arten.

3. Die Blutplättchen sind Jugendstadien der roten Blutkörperchen.

4. Die Thrombocyten sind selbständige Elemente, den roten und weißen Blutkörperchen als gleichwertige Zellen an die Seite zu stellen.

5. Wright[104]) hat dann in neuerer Zeit die Anschauung vertreten, daß es sich bei den Thrombocyten um abgeschnürte Teile des Cytoplasmas der Megakaryocyten, der Riesenzellen des Knochenmarks und der Milz handle, eine Auffassung, die sich auf Schnittpräparate dieser Organe und Untersuchung mittels einer spezifischen Färbung stützt.

Die Anschauung 1. ist heute so gut wie verlassen. Sie ist hauptsächlich von Löwit vertreten worden, dessen Behauptungen jedoch von Bizzozero selbst vollständig widerlegt worden sind, und zwar durch Versuche an der Flughaut der lebenden Fledermaus, in deren strömendem Blute die Plättchen deutlich nachzuweisen waren.

Auch die unter 3. dargestellte Lehre, die von Hayem[41]) und seinen Schülern verteidigt wurde, kommt heute nicht mehr in Frage. Es dreht sich vielmehr jetzt hauptsächlich um die von Arnold und seiner Schule aufgestellte Auffassung 2c und die von einer Reihe jüngerer Physiologen vertretene Anschauung 4. Da ich einige nicht unwesentliche Beiträge zu derselben geben zu können glaube, so muß ich diese Frage hier ausführlicher behandeln.

Die Ableitung der Pfropfzellen von zwei so verschiedenen Blutbestandteilen, wie den weißen und roten Blutkörperchen rechtfertigt die Schule Arnold durch den Hinweis auf die großen Unterschiede, die die einzelnen Blutplättchen bei dem Vergleich erkennen lassen. Dieselben sind jedoch in Wirklichkeit nur oberflächlicher Art und lange nicht so groß, wie man zuerst anzunehmen geneigt ist; im ersten Abschnitt habe ich deshalb auch besonderen Wert darauf gelegt, an der Hand der Beobachtungen am Pferdeblut nachzuweisen, daß diese verschiedenen Formen nichts weiter sind wie Thrombocyten in

verschiedenen Stadien des Zerfalls. Auch Weidenreich[101]) S. 165 verteidigt nachdrücklich die morphologische Gleichartigkeit aller Thrombocyten und weist deshalb die Annahme einer Abstammung von verschiedenartigen Quellen zurück.

Betrachten wir zunächst die Beweise für die Abstammung der Pfropfzellen von den Erythrocyten. Sie stützen sich nach Arnold[5—11]) und seinen Schülern, im besonderen K. Schwalbe[91—93]), vor allem auf die Veränderungen, die die roten Blutkörperchen aufweisen bei Untersuchungen des frischen Blutes im Hollundermarkplättchen und nach Zusatz einer Reihe von Salzlösungen der verschiedensten Konzentration. Beiden Versuchen kann jedoch nicht die geringste Beweiskraft zuerkannt werden. Es handelt sich doch nicht darum, nachzuweisen, welche Veränderungen die Erythrocyten unter dem Einfluß beliebig gewählter äußerer Einwirkungen eingehen, sondern darum, den Beweis zu erbringen, daß unter normalphysiologischen Verhältnissen von ihnen sich Gebilde ableiten, die alle Merkmale echter Thrombocyten aufweisen. Dieser Beweis ist aber bis jetzt nicht im geringsten geliefert. Daß man zu diesen normal-physiologischen Bedingungen Salzlösungen aller Art und der verschiedensten Stärke nicht rechnen kann, brauche ich wohl nicht ausführlich darzulegen. Außerdem hat schon von Notthaft[71]) eingehend auf die zahlreichen Formen von Kunstprodukten hingewiesen, die man unter Einwirkung chemischer Reagentien aus den Erythrocyten erhalten kann. Auch Achard und Aynaud[1]) weisen derartige Untersuchungen entschieden zurück. „Les auteurs ont eu recours à des méthodes compliquées, voir brutales, au lieu de chercher à observer directement le sang sinon vivant, dans les vaisseaux — car les objects d'étude sont limités — du moins aussi peu modifié que possible dans sa constitution générale.“

Aber auch die Untersuchung im Hollundermarkplättchen nach Arnold bietet gerade nicht die physiologischen Bedingungen, die man für sie in Anspruch nimmt. Das Verfahren besteht, kurz gesagt, darin, daß man ein mit einem

Blutstropfen beschicktes, sehr fein geschnittenes Hollundermarkplättchen auf die Unterseite eines Deckglases bringt, dieses auf einen hohlgeschliffenen Objektträger legt, mit Vaseline oder ähnlichem abdichtet und nun die in den Maschen des Plättchens liegenden Blutkörperchen betrachtet. Schwalbe glaubt nun, „daß diese Methode ohne Zweifel diejenige ist, welche die Beobachtung des Vorganges ohne störende Nebeneinflüsse am besten gestattet". Dies ist jedoch nicht der Fall. Schwalbe betont selbst an zwei Stellen, daß die Beschickung nur mit einem „kleinen Blutströpfchen" zu erfolgen hat, „weil sonst das Bild im Plättchen an Klarheit leidet". Es ist jedoch einleuchtend, daß, je kleiner die in den abgeschlossenen Hohlraum gebrachte Blutmenge ist, um so größer verhältnismäßig der Einfluß der Verdunstung in diesen Hohlraum und, bis zum Eindecken, auch in die Luft auf das Blut sein muß. Und tatsächlich konnte ich auch nachweisen, daß bei großen Blutstropfen unter sonst gleichen Bedingungen die Veränderungen viel langsamer vor sich gehen, wie bei den kleinen, bei denen schon „nach einigen Minuten" kein völlig unversehrtes rotes Blutkörperchen vorhanden sein soll.

Ich habe mich deshalb bemüht, eine andere Versuchsanordnung zu finden, die diese durch die Verdunstung hervorgerufenen Fehler nicht hat, und glaube sie in einer Methode gefunden zu haben, die Eberth und Schimmelbusch, allerdings zu ganz anderen Zwecken, angeben: Ein möglichst großer Blutstropfen wird auf einen Objektträger unmittelbar neben die ausgeschliffene Höhlung desselben gebracht, sofort mit einem großen Deckglas bedeckt und dieses sogleich über den Hohlschliff ohne Druck hinweggezogen. Dann ist der größte Teil des Tropfens gefolgt und bildet einen deutlich sichtbaren Ring rund um den ganzen Hohlschliff, überall da, wo dessen Bodenfläche dem Deckglas nahekommt; der beste und sicherlich indifferenteste Verschluß gegen jegliche Verdunstung nach außen. Da aber auch die Blutmenge selbst eine verhältnismäßig sehr große ist, so ist ebenso die Verdunstung nach

innen, in den Hohlraum, ohne Bedeutung, eine Tatsache, die man leicht bestätigt finden wird durch das Verhalten der an der Unterseite des Deckglases ziemlich gleichmäßig verteilten roten Blutkörperchen. Während Schwalbe nach wenigen Minuten schon in seinen Präparaten keine unversehrten Erythrocyten mehr nachweisen konnte, sind bei der von mir benutzten Versuchsanordnung die Veränderungen derselben selbst nach Stunden nur ganz gering. Den besten Beweis für die Zuverlässigkeit der Methode bietet jedoch das Verhalten der weißen Blutkörperchen, auf das ich bezüglich der eosinophilen Leukocyten weiter unten noch näher einzugehen habe. Hier will ich nur betonen, daß ich in meinen Präparaten im Gegensatz zu Schwalbe lebhafte Bewegungen der neutrophilen Leukocyten auch bei Zimmertemperatur beobachten konnte.

Arnold hat nun zwar in neuerer Zeit[10]) Versuche angestellt, um den von ihm extravaskulär gesehenen Zerfall der roten Blutkörperchen auch intravaskulär nachzuweisen. „Das Ergebnis dieser Versuche wäre, daß auch intravaskulär Erythrocytorrhexis und Erythrocytoschisis vorkommen, und daß durch sie eine Bildung von Blutplättchen vermittelt wird.“ Die Berechtigung aus diesen Versuchen überhaupt derartig allgemein gültige Schlüsse zu ziehen, spricht sich jedoch Arnold selbst ab, wenn er im Anfang der Schilderung dieser Experimente schreibt (S. 170): „Wenn es sich darum handelt, den Kreislauf in möglichst unverändertem Zustande zu beobachten, so genügt ein sehr einfaches Verfahren.“ Daß dieses „einfache Verfahren“ imstande ist, tiefgreifende Veränderungen am Blute und seinen Formbestandteilen hervorzurufen, und daß dieselben bei Anwendung aller Sorgfalt nicht zu beobachten sind, haben aber schon Eberth und Schimmelbusch auf das Genaueste nachgewiesen, deren Werk Arnold anf derselben Seite zitiert, auf der er obige Sätze bringt.

Selbst jedoch zugestanden, daß für diese Veränderungen an den roten Blutkörperchen bei den Arnoldschen Versuchen eine Deutung im Sinne seiner Schule zulässig wäre, so kann

sich auch dadurch an dem Urteil über die Beweiskraft dieser Experimente nichts ändern. Von der behaupteten Übereinstimmung zwischen Pfropfzellen und Abschnürungsprodukten der roten Blutkörperchen kann nämlich nicht im mindesten die Rede sein, eine Tatsache, von der man sich gerade beim Pferdeblut vorzüglich überzeugen kann. Daß der Vergleich nur zwischen den eben entstandenen Abschnürungsprodukten und den unversehrten Thrombocyten zu erfolgen hat, ist selbstverständlich. Derjenige aber, der die möglichst unversehrten Pfropfzellen des Pferdes gesehen, sie mit den Abschnürungsprodukten der Erythrocyten desselben Tieres verglichen hat, wird niemals mehr diese Ähnlichkeit behaupten, die ja auch, wenn wir die weiter fortgeschrittenen Stadien des Zerfalls ins Auge fassen, zwischen zerfallenden Zellen, bezüglich Zellresten nichts Überraschendes an sich haben kann.

Davon jedoch abgesehen, kann ich all das, was Arnold in seinen zahlreichen Arbeiten an Tatsächlichem über die verschiedenen Arten des Zerfalls der roten Blutkörperchen beim Menschen bringt, auch für das Pferd bestätigen. Auch die von H. F. Müller[67]) zuerst eingehender beschriebenen „Hämokonien" konnte ich beim Pferde nachweisen; ich muß dieselben jedoch für eine der schon von Arnold beschriebenen Arten von Zerfallsprodukten der Erythrocyten ansehen; sie treten erst auf, wenn sich schon weitergehende Zerfallserscheinungen an weißen und roten Blutkörperchen eingestellt haben, frühestens am 2. oder 3. Tage, in manchen Präparaten selbst erst nach einer Woche. Sie führen lebhafte, tanzende Molekularbewegungen aus, scheinen dieselben aber nach einiger Zeit zu verlieren; wenigstens findet man dann ganz diesen Hämokonien entsprechende Gebilde ohne jede Bewegung im Präparate vor. Sie bilden kleine, einen μ im Durchmesser kaum erreichende, je nach der Einstellung gelblich oder fast schwarz erscheinende kreisrunde Körnchen. Ihre Entstehung fällt zeitlich meist zusammen mit einem ganz eigentümlichen Zerfall der roten Blutkörperchen, den ich in der Literatur bisher noch nicht be-

schrieben gefunden habe. Die wenig veränderten Erythrocyten, sie erscheinen in älteren Präparaten nur etwas gequollen und ein wenig heller, verschwinden ganz plötzlich, innerhalb einer Sekunde, ohne daß irgendein weiteres Anzeigen des Untergangs vorausgegangen wäre. Nur bei den in Haufen zusammenliegenden Erythrocyten zeigen sich Verschiebungen im Haufen, anscheinend ausgehend von Bewegungen der dem Untergange geweihten Exemplare, die den Eindruck erwecken, als wenn kurz vorher ein Aufquellen der betreffenden Erythrocyten erfolgt wäre. So verfällt nach und nach ein Körperchen nach dem anderen, selbst mit Pausen von Stunden, dem Untergang, und von dem Haufen läßt sich meist nichts weiter nachweisen, als Spuren einer glasigen Masse, nur hie und da die unklar umrissene Gestalt eines Schattens. Über den Verbleib des so plötzlich verschwindenden Hämoglobins kann ich keinerlei Angaben machen.

Ganz ähnlich wie die Ableitung der Thrombocyten von den Erythrocyten ist auch ihre Ableitung von den weißen Blutkörperchen zu beurteilen. Nur ist hier die Verwirrung noch viel größer, die durch die unselige Verquickung der Frage nach der Abstammung der Pfropfzellen mit den verschiedenen Theorien über die Blutgerinnung in die Wissenschaft getragen worden ist.

Der blitzartige Zerfall eines Teils der Leukocyten, wie ihn Alexander Schmidt behauptet hat, ist wohl endgültig als unhaltbar fallen gelassen worden. Mit Recht sagt Reinert[80]) „daß man eher den Eindruck gewinnt, als ob die weißen Blutkörperchen widerstandsfähiger wären als die roten, da sie sich verschiedenen Reagentien gegenüber viel länger erhalten als die letzteren. Auch kann ein Zerfall bei mikroskopischer Beobachtung eines frisch entleerten Bluttropfens nicht erkannt werden.“ Ebenso weisen Rüschel und Spitta[85]) die Annahme des Zerfalls der Leukocyten bei der Gerinnung an Hand einer längeren Untersuchung zurück und Manouchine[63]) kommt unabhängig von ihnen zu demselben Ergebnis. Daß

die Leukocyten außerhalb der Gefäße auch zugrundegehen, und zwar in einer je nach der Behandlung verschiedenen Zeit, ist sicher, ebenso sicher ist aber auch, daß die in den gewöhnlichen Präparaten entstehenden Zerfallsmassen mit den unversehrten Thrombocyten auch nicht das geringste gemein haben. Zwar hat Deetjen [25]) mittels einer besonderen Methode (Beobachtung des Blutes zwischen Quarzblättchen) die sehr beachtenswerte Entdeckung gemacht, daß auch aus Leukocyten durch Knospung Gebilde entstehen können, die rein morphologisch eine täuschende Ähnlichkeit mit Thrombocyten zeigen. Nach den Angaben desselben Forschers ist ihre Identität mit den Thrombocyten jedoch sehr fraglich, da die an ihnen einsetzenden Zerfallserscheinungen sehr viel langsamer ablaufen als die der Thrombocyten in demselben Präparate. Ganz abgesehen davon spricht gegen die Abstammung der Thrombocyten von den weißen Blutkörperchen aber eine Tatsache, auf die auch Arnold schon hingewiesen hat: das gänzliche Fehlen von Blutplättchen in der Lymphe.

Bezüglich der Leukocyten konnte ich in dem nach der oben angeführten Methode hergestellten Präparate auch beim Pferde das bestätigen, was schon C. Hagen [40]) für die Speichelkörperchen und Leukocyten des Menschen angegeben hat. An den weißen Blutkörperchen läßt sich, solange sie sich in unverändertem Zustande befinden, keine Spur von Molekularbewegung nachweisen. Erst nach mehreren Tagen, etwa gleichzeitig mit dem oben geschilderten Untergang der Erythrocyten durch plötzliches Verschwinden und mit dem Auftreten der Hämokonien, konnte ich die tanzenden Bewegungen der feinen Körnchen, die in ihrem Aussehen eine große Ähnlichkeit mit diesen Hämokonien aufweisen, beobachten. Ich sah sie dann auch sowohl in neutrophilen wie eosinophilen Leukocyten, in den letzteren zwischen den großen Körnern, sich bewegen.

Hier, wo es sich um Untersuchungen des Pferdeblutes handelt, müssen wir noch einen besonderen Blutformbestandteil erwähnen: Die sog. Semmerschen roten Körnerkugeln des

Pferdes. Von ihnen leitete die Dorpater Schule nach Untersuchungen aus den 70er und 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts die Blutplättchen ab. Sie werden als Übergänge der weißen zu den roten Blutkörperchen beschrieben, die zahlreich in dem Blut und der Lymphe des Pferdes, aber auch bei anderen Tieren, allerdings in geringerer Zahl, zu finden sind. Beim Menschen sollen sie sehr selten sein. Die Körner, über deren Zahl in den einzelnen Kugeln nur schwankende Angaben vorliegen, sind gelb und scharf umgrenzt. Durch den Zerfall der Kugeln werden sie frei und bilden dann kleine, frei im Blute nachzuweisende Körner. Außerhalb der Dorpater Schule haben diese Beobachtungen nur wenig Beachtung gefunden; Ellenberger[32]) erwähnt die roten Körnerkugeln unter den kernhaltigen roten Blutkörperchen; Wlassow[102]) sieht in ihnen „durch Kälte veränderte Erythrocyten"; nach F. Müller[68]) sind sie ebenfalls „im Zerfall begriffene Erythrocyten"; Laker[52]) glaubt sie als eine besondere Art von weißen Blutkörperchen ansprechen zu dürfen; und Prus[78]) bezeichnet sie als die eosinophilen Leukocyten des Pferdes. Ehe ich diese letzte Arbeit kannte, habe ich verschiedene Versuche über den hier in Frage stehenden Blutbestandteil angestellt und kann mich auf Grund derselben nur der Prusschen Anschauung anschließen, die in neuerer Zeit durch die Arbeiten von Franke, Gasse und anderen ebenfalls bestätigt worden ist. Ich beobachtete die Körnerkugeln zunächst mittels des auf S. 23 geschilderten Verfahrens. Man findet dann diese Leukocyten flach auf der Unterseite des Deckglases ausgebreitet, ungefähr oval oder eiförmig, etwa 15 μ lang und 10 μ breit. Die einzelnen Körner sind meist rund, schwanken in ihrem Durchmesser zwischen 2 und 4 μ, sind glänzend und deutlich rot gefärbt. Ihre Zahl beträgt etwa 20—30 in einer Zelle. Die Grundmasse, in die diese Körnchen eingebettet sind, ist glasig und in ihren Umrissen oft nur sehr schwer zu erkennen. In ihr finden sich außerdem noch 1 oder 2 Kerne, die sich auch in ungefärbtem Zustande gut von der Umgebung abheben.

Diese Zellen sind ausgezeichnet durch eine lebhafte Bewegung und phagocytäre Eigenschaften. Was die letzteren betrifft, so konnte ich sie an Zinnoberkörnchen einwandfrei nachweisen. Ich fand diese dann in der Zelle neben den Körnern liegen und bei der Bewegung sich ganz wie diese verhalten. Die Bewegung habe ich nur bei Zimmertemperatur beobachten können, sie sind aber auch dann schon recht lebhaft und können mehrere Tage verfolgt werden, ohne daß ein Nachlassen derselben bemerkbar wäre. Ich sah Zellen, die eine Strecke von über 70 μ die Stunde zurücklegten. Die Bewegung geschieht derart, daß zuerst das Protoplasma des Leibes, meist ohne die Körnchen, vorfließt und diese dann plötzlich, sich gegeneinander verschiebend, in den vorgestreckten Teil hineindrängen. Auch der Kern macht diese Bewegungen, allerdings viel träger, mit. Dabei muß ich die Tatsache berichten, daß alle Zellen, in denen ich anfangs zwei Kerne ohne jeden sichtbaren Zusammenhang und oft durch dazwischenliegende Körner getrennt gefunden habe, früher oder später durch Zusammenschluß derselben einkernig wurden. Außerdem sah ich zu verschiedenen Malen bei der Bewegung kleinere, nur 1—3 Körner enthaltende Ausläufer, zuweilen aber auch eine ganze Hälfte der Zelle, plötzlich abreißen und dann, während der übrige Teil der Zelle weiter wanderte, regungslos liegen bleiben. So konnte ich sie mehrere Tage beobachten und habe auch nicht die geringste Tatsache zu verzeichnen, die für die Ableitung der Thrombocyten von diesen Gebilden spräche, so daß ich, zu demselben Schluß wie Laker kommend, diese Anschauung als endgültig widerlegt ansehen muß.

Ich will nur noch erwähnen, daß ich die Präparate auch nach Fixierung in Alkohol mit Hämatoxilineosin gefärbt habe. Dann sind die Granula der Körnerkugeln ebenso wie die Erythrocyten schwach rot gefärbt, der Kern tief dunkelblau. Die vorher im Präparat flach ausgebreiteten Zellen haben sich unter dem Einfluß der Fixierungsmittel zu Kugeln zusammengezogen. Auffallend ist dabei das Verhalten des Kernes. Der-

selbe scheint durch die Körner ganz an die Wand gedrückt zu sein und sendet zwischen sie mehrere verzweigte Ausläufer nach dem Innren der Zelle.

Habe ich so dargetan, daß für die Annahme der Abstammung der Thrombocyten von den anderen beiden Formbestandteilen des Blutes keinerlei Beweise vorliegen, so handelt es sich jetzt darum, ihre eigentliche Natur festzustellen, in deren Erkennung wir, abgesehen von den älteren, grundlegenden Arbeiten von Bizzozero, von Eberth und Schimmelbusch, durch die Untersuchungen von Deetjen, Kopsch und besonders von Dekhuyzen einen großen Schritt vorwärts getan haben. Sie alle betonen die Zellennatur der Thrombocyten, ihre völlige Selbständigkeit auf Grund der verschiedenen, von den einzelnen Forschern entdeckten morphologischen und physiologischen Eigenschaften derselben. So glaubt Deetjen[24]) die amöboide Bewegung der Thrombocyten nachgewiesen, Kopsch[50]) den Kern der Pfropfzelle gefunden zu haben, während Dekhuyzen durch vergleichende Versuche die Identität der Säugetier-„Blutplättchen" mit den „Spindelzellen" der niederen Tiere feststellt. Trotzdem ich nun die Richtigkeit der Entdeckung Deetjens direkt bezweifeln muß, den von Kopsch bei seinen Untersuchungen erhaltenen Ergebnissen lange nicht die Bedeutung beimessen kann, die einem vollkommenen Beweis für das Vorhandensein eines Kernes zukäme, komme ich doch in letzter Linie zu demselben Schluß wie sie, wenn auch auf Grund ganz anderer Betrachtungen.

Ich habe oben meine Auffassung von der wirklichen Gestalt der Thrombocyten dargelegt und gezeigt, daß alle jene Formen, die man bisher als unversehrte oder doch nur wenig veränderte Thrombocyten angesehen hat, in Wirklichkeit schon im Absterben begriffen sind. Gerade an diesen Formen aber haben sowohl Deetjen die amöboide Bewegung wie Kopsch das Vorhandensein eines Kernes nachgewiesen. Was das erstere betrifft, so muß ich, wie gesagt, die Deutung, die vielleicht an sich richtig beobachteten Tatsachen gefunden haben, ver-

werfen. Ich selbst habe, da mir ein heizbarer Objekttisch nicht zur Verfügung stand, dieselben nicht nachprüfen können. Ganz abgesehen davon, daß bei so schnell dem Untergang anheimfallenden Gebilden eine Unterscheidung zwischen Bewegung und agonaler Veränderung sehr schwer ist, daß in dem weichen Agar mit seinen vielfachen Strömungen eine Untersuchung auf die Bewegung so kleiner Zellen nach meinen Erfahrungen mit dieser Methode sicher zu dem größten Schwierigkeiten gehört, machen auch die Beschreibungen, die einzelne Untersucher von diesen Bewegungen geben, gerade mit Rücksicht auf den für die Beurteilung so wichtigen Punkt der Ortsveränderung nicht den Eindruck der unerschütterlichen Überzeugung. So schreibt Kopsch: „Freilich bewegen sich nicht alle Elemente eines Präparats mit gleicher Lebhaftigkeit; es sind immer nur einzelne, welche zur gegebenen Zeit die Bewegungen am deutlichsten zeigen. Hat man aber ein geeignetes Objekt gefunden, so kann man leicht und sicher das wechselnde Spiel des Ausstreckens, des Einziehens, seitlicher Krümmungen der Ausläufer und die dadurch hervorgerufene, allerdings geringe Ortsveränderung der Thrombocyten beobachten“. Auch in seiner neuesten Arbeit läßt Deetjen[24]) S. 14 die für die Beurteilung einer Erscheinung als amöboide Bewegung doch ausschlaggebende Tatsache der Ortsveränderung bei der Beschreibung der Bewegungen der Thrombocyten völlig unerwähnt. Ich komme somit zu demselben Urteil wie andere Untersucher, im besonderen Weidenreich[101]) S. 160 und Rubaschkin[84]), die diesen Formenwechsel ebenfalls für nichts weiter halten, als für das Ergebnis aufgehaltenen Zerfalls.

Sehr viel wahrscheinlicher, als die Fähigkeit selbständiger Bewegung der Thrombocyten, wenn auch immerhin noch ganz und gar nicht sicher bewiesen, ist das Vorhandensein eines Kerns in der Propfzelle der Säuger. Zwar beziehen sich die Untersuchungen Kopschs, der die besten Abbildungen über den inneren Bau der Thrombocyten liefert, wie gesagt nur auf die schon veränderten Formen. Ich selbst habe die unversehr-

ten Pfropfzellen beim Pferde völlig strukturlos gefunden, und auch die bisher intravaskulär untersuchten Plättchen wurden stets ebenso geschildert. Dagegen konnte ich in einem Teil der spitzen Spindelformen sehr deutlich einen Innenkörper nachweisen. Von den für einen Kern charakteristischen Eigenschaften ist allerdings, wie E. Schwalbe mit Recht betont, noch keine einzige festgestellt, so daß von einem exakten Beweis für die Kernnatur des beobachteten Teiles der Pfropfzelle höherer Tiere noch nicht die Rede sein kann. In neuerer Zeit will dann noch Vallet[99]) mit Hilfe der Färbung fixierten Materials mit Giemsa imstande gewesen sein „d'étudier facilement les details du noyau des plaquettes", ohne jedoch über die Ergebnisse dieser Untersuchungen irgendeine weitere Angabe zu machen.

Nichtsdestoweniger halte ich dafür, daß man nicht früher berechtigt ist, an der Selbständigkeit der Thrombocyten der Säugetiere als Zellen zu zweifeln, bis deren Ableitung von irgendeinem anderen Blutbestandteil einwandfrei gelungen ist. Diese Versuche sind bisher nicht nur entschieden mißlungen, es sprechen auch gewichtige Gründe für die Zellnatur der Thrombocyten. So hat Dekhuyzen an der Hand eingehender Untersuchungen eine völlig physiologische Gleichheit der „Blutplättchen" der Säugetiere mit den zweifellos kernhaltigen Thrombocyten der anderen Tiere nachgewiesen. Zwar sucht Schwalbe[92]) den Wert dieser Beobachtungen zu bezweifeln, indem er schreibt: „Die Beweise für die erwähnte Homologie können nicht als stichhaltig angesehen werden, da eine gleiche physiologische Rolle bei der Thrombose noch keine morphologische Homologie bedingt". Aber auch diese morphologische Homologie ist jetzt sehr wohl erbracht. Man vergleiche nur meine Ausführungen im ersten Abschnitt mit folgenden Sätzen Dekhuyzens[28]), die er schon 1892 über die Pfropfzellen des Frosches veröffentlichte: „Die Thrombocyten zeigen . . . . eine spindelförmige Gestalt mit meistens abgerundeten Polen. Zuweilen ist eines der Enden zugeschärft, oder auch beide können

zugespitzt sein . . . . Bei ungenügender Fixation und bei mangelhafter Manipulation treten eben Gestalten auf, welche sich durch spitze Pole auszeichnen.“ Damit ist auch die morphologische Gleichheit dargetan, der übrigens der völligen Übereinstimmung im physiologischen Verhalten gegenüber nur eine geringe Bedeutung beigemessen werden kann. Dieses physiologische Verhalten aber zeigt bei allen Tieren, von Echinodermen und Würmern bis hinauf zum Menschen ein und dasselbe Bild: Ein „Blutelement mit spezifischer Agone“ ist bestimmt, durch seinen Untergang und die dadurch entstehende Anhäufung von Pfropfzellen zum Verschließen verletzter Gefäße beizutragen und so den Körper gegen jeden Verlust seines „edelsten Saftes“ zu schützen.

Diese Definition der Rolle, die die Thrombocyten im Haushalt des Körpers spielen, wirft aber sofort einige neue Fragen auf, die ich hier auch kurz streifen will, um meinen Standpunkt zu diesem Blutelement völlig klargelegt zu haben. Es handelt sich dabei vor allem um die Stellung zur Lehre von der Thrombose. Was diese betrifft, so muß ich mich vollständig der Auffassung von Bizzozero[12]), Eberth und Schimmelbusch[31]) und Aschoff[11]) anschließen. Diese Forscher haben teils die Entstehung der Thromben unter dem Mikroskop im strömenden Blute des lebenden Tieres beobachtet, teils die natürlich entstandenen Thromben in Schnitten untersucht; ihre Ergebnisse stimmen völlig überein. Sie zeigen, daß es die Blutplättchen sind, die sich bei der Bildung des Blutpfropfes zuerst im Gefäß ansetzen und die bei allen Thromben den Grundstock und das Stützgerüst abgeben, an das sich erst sekundär die anderen Blutelemente ansetzen und das Fibrin in Fäden anschießt. Es handelt sich dabei also um nichts weiteres, wie um einen zum Schutz des Körpers bestimmten Vorgang, der, unter besonderen Umständen verlaufend, eine für diesen gefährliche Bedeutung gewinnen kann. Und schon diese eine Überlegung muß uns zu demselben Schlusse führen, den Dekhuyzen in den Worten zusammenfaßt: „A posteriori ist es

sehr gut zu begreifen, daß die wichtige und gefährliche Rolle der Blutplättchen auch beim Säugetier einem hochorganisierten Elemente, einer Zelle anvertraut ist."

Es darf nicht versäumt werden, hier darauf hinzuweisen, daß nach Veröffentlichungen aus dem Jahre 1907 von drei verschiedenen Seiten aus (Gruber und Futaki[38]), Ottolenghi[72]), Tschistowitsch[98])) den Thrombocyten auch eine wesentliche Bedeutung bei der Entstehung von Schutzstoffen gegen Infektionserreger beigemessen worden ist. Diese Frage scheint jedoch keine weitere Bearbeitung gefunden zu haben, ist aber auch durch die genannten Arbeiten in keiner Weise geklärt.

III. Thrombocyten und Blutgerinnung.

Eine Betrachtung über Thrombocyten wäre unvollständig, wenn derselben nicht ein Versuch beigefügt wäre, die Bedeutung dieses dritten Formbestandteils des Blutes für die Gerinnung darzustellen. Um mehr wie einen Versuch kann es sich bei dem heutigen Stande unserer Kenntnis von der Blutgerinnung allerdings nicht handeln.

Die Beziehungen zwischen Thrombocyten und Fibringerinnung sind bisher von zwei verschiedenen Gesichtspunkten aus untersucht worden: vom chemischen und vom morphologischen.

Nehmen wir das letztere, zweifellos weniger aussichtsvolle Verfahren vorweg, so muß gesagt werden, daß mit dessen Hilfe eine Beteiligung der Thrombocyten an der Blutgerinnung nicht bewiesen ist. Die ersten eingehenden Beobachtungen dieser Art stellte Alexander Schmidt und seine Schule an. Nach ihm stehen allerdings die Leukocyten im Mittelpunkte der Gerinnung, Blutplättchen sind dabei nur beteiligt, weil sie sich bei dem Verfall der Leukocyten bilden, der die Gerinnung einleitet. Heute dürfte die Annahme dieses blitzartigen Zerfalls der weißen Blutkörperchen wohl völlig ver-

lassen sein. Ich selbst habe beim Pferdeblut noch lebhaft sich bewegende weiße Blutkörperchen gesehen in Präparaten, die schon ein dichtes Netz von Fibrinfäden zeigten. Aber auch die Beteiligung der echten Thrombocyten an dem Gerinnungsvorgang ist morphologisch nicht erwiesen. Zwar steht unzweifelhaft fest, daß in den gewöhnlichen Blutpräparaten die Blutplättchen fast ausschließlich die Mittelpunkte sind, von denen aus die Fibrinfäden anschießen. Doch ist ihnen dabei, und wohl mit Recht, von verschiedenen Forschern, am entschiedensten von Eberth und Schimmelbusch, immer nur die Rolle als „Kristallisationszentren" zugeschrieben worden, die nur die Ansatzstellen für die sich bildenden Fibrinfäden geben, selbst aber mit ihrer Substanz sich an der Entstehung derselben in keiner Weise beteiligen. Ich habe versucht, zur Lösung dieser Frage beizutragen, indem ich dem Fibrin andere Stoffe in feinstverteilter Form als Kristallisationsmittelpunkte dargeboten habe. Aber weder bei Zufügen von Zinnober noch von Ruß hatte ich irgendeinen Erfolg zu verzeichnen. Dagegen hat Arnold[10]) eine derartige Kristallisation beobachtet um Körnchen einer Aufschwemmung von Weizengries in 0,75 %iger Kochsalzlösung, die er intravenös einem Meerschweinchen beigebracht hatte. Auch Bordet und Gengou (zitiert nach Morawitz[65]) S. 419) fanden, „daß in dem zellfreien Plasma, welches durch Zentrifugieren von Blut in paraffinierten Gläsern gewonnen wird, jeder hineingebrachte Fremdkörper ein solches Gerinnungszentrum darstellen kann".

Unter den neueren Untersuchern hat besonders Bürker[18]) wieder von morphologischen Gesichtspunkten aus den Zusammenhang zwischen Thrombocyten und Blutgerinnung zu beweisen gesucht. Er sucht diesen Nachweis zu führen durch die an sich — wenigstens für die angeführten Beispiele — unbestreitbare Tatsache, daß alle Fixierungsflüssigkeiten, die die Veränderungen der Thrombocyten verhindern, bezüglich verzögern, auch die Gerinnung aufheben, bezüglich verzögern. Auch Hayem[42]) und Bizzozero[12]) weisen schon auf diese

Tatsache hin, wenn sie sich auch nicht auf eine so große Zahl von systematisch durchgeführten Versuchen stützen konnten. Dies Verhalten jedoch als Beweis für einen so weitgehenden Schluß zu betrachten, erscheint mir doch verfehlt. Es kann meiner Meinung nach nichts Überraschendes haben, wenn Vorgänge, denen eine so ähnliche Aufgabe im Tierkörper zufällt, wie dies bei der Bildung von Thrombocytenagglomeraten einerseits und der Fibringerinnung andererseits der Fall ist, wenn solche Vorgänge auch durch die gleichen oder ähnlichen chemischen und physikalischen Einwirkungen ausgelöst, bezüglich unterdrückt werden. Auch sind analoge Verhältnisse in anderen Kapiteln der Physiologie nicht selten. Dazu kommt noch, daß ein genauer zeitlicher Zusammenfall des Untergangs der Pfropfzellen und der Gerinnung mit Sicherheit nicht behauptet werden kann. Außerdem hat Dekhuyzen an der Hand von Angaben älterer Untersucher nachgewiesen, daß Fibrinbildung und Pfropfzellenanhäufung im Tierreich ganz getrennt auftreten können, daß letztere bei gewissen niederen Tieren schon zu beobachten ist, bei denen von einer Fibringerinnung noch nicht im mindesten die Rede ist. Bedenkt man dazu noch, daß verschiedene tierische Flüssigkeiten, z. B. die Lymphe, gerinnen, ohne daß in ihnen Thrombocyten nachzuweisen wären, so muß man zugestehen, daß zu viel gegen einen kausalen Zusammenhang zwischen Thrombocytenzerfall und Fibrinbildung spricht, als daß er durch die von Bürker vorgebrachten Tatsachen bewiesen werden könnte.

Auch die Untersuchungen von chemisch-physiologischen Gesichtspunkten aus, haben bisher über die Beziehungen zwischen Thrombocyten und Blutgerinnung keine sicheren Ergebnisse gezeitigt. Ich will hier nur die Ansichten von Untersuchern der neuesten Zeit anführen. Nach Morawitz[65] (S. 419) sowohl wie Nolf[70] (S. 69) spielen die Thrombocyten zwar keine wesentliche, durch nichts anderes zu ersetzende Rolle im Gerinnungsprozeß, sind aber dennoch von großer Bedeutung für die unter den gewöhnlichen Verhältnissen ablaufende Ge-

rinnung. Morawitz sieht in den Thrombocyten die hauptsächlichsten Lieferanten der Thrombokinase. Dagegen hat er die Richtigkeit seiner früher vertretenen Ansicht, wonach auch für das Thrombogen die Blutplättchen als Quellen anzusehen wären, in neueren Veröffentlichungen wieder in Frage gestellt[65] (S. 370). Nach Nolf[70] (S. 70) unterscheiden sich Thrombocyten und Leukocyten nur durch den größeren Gehalt der ersteren an Thrombogen, während der Gehalt an Thrombozym beiden gemeinsam ist.

Schittenhelm und Bodong[88]) fanden als Ergebnis ihrer Arbeiten, „daß wir auf Grund dieser Versuche als Bestandteil der Blutplättchen sämtliche Komponenten ansehen müssen, welche zu einer exakten Gerinnung gehören" (S. 228). Sie stützten sich dabei vor allem auf Versuche mit einer Aufschwemmung von durch Zentrifugieren völlig frei von Beimischungen anderer Blutbestandteile gewonnenen Thrombocyten in physiologischer Kochsalzlösung. Diese Emulsion gerinnt nämlich bei Zimmertemperatur spontan in typischer Weise; eine Erscheinung, die die genannten Verfasser eben nur durch die angeführte Annahme erklären zu können glauben.

Dieser kurze Überblick über die Literatur lehrt, daß für das Kapitel „Thrombocyten und Blutgerinnung" dasselbe gilt, was für die Blutgerinnung im allgemeinen Pekelharing[73]) (S. 1) sagt, wenn er erklärt, „daß die, auch in den letzten Jahren von mehreren Forschern mit Kraft fortgesetzten Bemühungen das verwickelte Problem der Gerinnung des Blutes noch keineswegs zu der wünschenswerten Klarheit gebracht haben".

Nur für eine Erscheinung am geronnenen Blute scheint die Beteiligung der Thrombocyten als wesentlich nachgewiesen zu sein. Le Sourd und Pagniez[57]) zeigen nämlich, daß die Fähigkeit des geronnenen Blutes zum Zusammenziehen und Auspressen des in ihm enthaltenen Serum abhängig ist von seinem Gehalt an Thrombocyten. Blutkuchen aus von Blutplättchen völlig befreitem Blute zeigt diese Erscheinung nicht.

IV. Die Gerinnungszeit des Pferdeblutes.

Das auffällige Verhalten des Pferdeblutes bei der Gerinnung einerseits, die engen Verbindungen, die manche Forscher zwischen Thrombocyten und Blutgerinnung aufgefunden zu haben glauben andererseits, ließen es mir gelegentlich des Studiums der Pferdeblutplättchen geraten erscheinen, auch diesem Thema durch Versuche am Pferdeblut näherzutreten. Es muß sich dabei naturgemäß in erster Linie um die möglichst genaue Festlegung der Gerinnungszeit handeln, da die Angaben über dieselbe in der Literatur spärlich, ungenau und sehr allgemein gehalten sind.

Die bisher bekannten verschiedenen Methoden zur Bestimmung der Gerinnungszeit finden sich zusammengestellt in einer Arbeit von Brodie und Russell[17]) aus dem Jahre 1897. Nach dieser Zeit haben noch Versuche über dieses Thema, bisher ausschließlich am Menschenblute, angestellt: Pratt, Boggs (beide mit der Methode von Brodie und Russell); außerdem nach eigenen Methoden Wright[103]), Schwab[90]), Bürker[19]). Ich wählte unter diesen Verfahren zu meinen Versuchen das von Bürker, da mir dessen Apparat die weitaus größte Garantie dafür zu bieten scheint, daß tatsächlich alle, die Gerinnung beeinflussende Faktoren, besonders aber die Regelung der Temperatur in die Hand des Versuchsanstellers gegeben sind. Ich war allerdings durch die Verhältnisse gezwungen, eine Reihe von Änderungen in dem Verfahren bei Benutzung dieser Methode eintreten zu lassen. Die Schwierigkeiten, die dabei zu überwinden sind, sind, wie so vielfach bei Versuchen an den den Veterinärmediziner in erster Linie interessierenden großen Haustieren, sehr viel größer als beim Menschen. Während wir bei diesem in der Fingerbeere eine Stelle haben, bei der eine Blutentnahme das nötige Material liefert, ohne daß irgendwelche Gefahren für das Versuchsobjekt damit verknüpft wären, blieb mir bei Pferden nach allen Versuchen als einziger Weg die Entnahme mit der Hohlnadel aus der Vena jugularis übrig, ein Verfahren, das jedoch die Grenzen

des zur Verfügung stehenden Materials an Versuchstieren wesentlich beschränkt. Ich habe deshalb meine Versuche in der Hauptsache nur an den sogenannten Anatomiepferden ausführen können und nur zur Kontrolle der bei diesen alten, abgemagerten Tieren erhaltenen Ergebnisse auch einige Patienten der Chirurgischen Klinik benutzt, die zwecks Behandlung von Leiden eingestellt wurden, von denen man mit Sicherheit annehmen konnte, daß sie keinerlei Veränderungen im Verhalten des Blutes bedingen.

Der Aderlaß geschah mit der Dieckerhoffschen Hohlnadel mit einer lichten Weite von etwa 3 mm, die nach jedesmaliger peinlicher Reinigung sofort nach Gebrauch durch strömendes Wasser bis zum nächsten Versuche in Paraffinum liquidum gelegt wurde. Das überflüssige Paraffin wurde durch Ausschleudern entfernt und dann sofort zur Operation geschritten. Ich glaube so am besten eine jede unnötige Berührung des Metalls mit dem Blute verhindert zu haben. Da das sofortige Einbringen des Blutes in den Apparat ohne Zwischenträger, wie dies nach Bürkers Vorschrift beim Menschen geschehen muß, beim Pferde nicht möglich ist, teils weil der Ausfluß aus der Hohlnadel, wenn der Versuch gelingen soll, nicht tropfenweise, sondern in dickem Strome zu erfolgen hat, teils weil die Unruhe der Tiere es unmöglich macht, ihnen mit dem Apparat so nahe auf den Leib zu rücken, so mußte ich das Blut in kleinen, innen gut mit schwer schmelzendem Paraffin ausgegossenen Schälchen auffangen; ich benutzte dazu meist die bekannten Einbetteklötzchen. Aus diesen erfolgt dann die Übertragung des gewünschten Tropfens in den Apparat mit Glasröhren von etwa 0,4 cm lichter Weite, die innen vollständig und außen an ihrem unteren Ende sorgfältig mit hartem Paraffin überzogen sind. In sie wird eine kleine Menge Blutes aufgezogen und dann sofort ein Tropfen davon in den Apparat geblasen. Die weitere Bestimmung erfolgt nach Bürkers Vorschrift. Nur habe ich von jeder Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung abgesehen und in

den ersten 5 Minuten des Versuches statt jede halbe Minute nur jede Minute den Deckel zwecks Umrühren vom Apparat genommen. Das letztere geschah, weil dadurch die Temperatur des Tropfens unzweifelhaft sehr viel gleichmäßiger gehalten wird, eine Gerinnungszeit unter 5 Minuten aber bei einer Temperatur unter 40 °C niemals von mir beobachtet worden ist. Auf eine Verdünnung habe ich verzichtet, teils weil es dann schwerer gewesen wäre, den Tropfen aus der Pipette so klein zu erzielen, daß kein Übertritt des verdünnten Blutes aus dem Hohlschliff eintritt; hauptsächlich aber, weil durch diese Verdünnung der Zeitpunkt des Eintritts der Gerinnung verdeckt wird, dessen Feststellung beim Pferde an sich schon Schwierigkeiten macht. Das Pferdeblut zieht nämlich schon sofort nach seinem Austritt aus dem Gefäße lange Fäden, die im Aussehen nur wenig von den eben auftretenden Fibringerinnseln sich unterscheiden. Bei höherer Temperatur, etwa von 30 °C aufwärts, tritt die Gerinnung zwar so schnell ein, daß sie im allgemeinen einen Zweifel über den Zeitpunkt derselben nicht aufkommen läßt. Es bilden sich sofort dicke Klumpen von geronnenem Blute, die mit dem Glasstäbchen leicht hervorgezogen werden. Bei Temperaturen unter 30 °C jedoch und je geringer die Temperatur um so mehr, haben sich die roten Blutkörperchen schon teilweise oder völlig sedimentiert, wenn die Gerinnung eintritt. An dem darüberstehenden Plasma aber läßt sich der Zeitpunkt der Gerinnung nur schwer feststellen. Ich betrachtete ihn als gekommen, wenn das Glasstäbchen auf dem erwähnten Bodenbelage von roten Blutkörperchen nicht mehr feine Striche, genau so breit wie der Kopf des Stäbchens, zurückläßt, sondern breite zackige Fetzen aus ihm herausreißt.

Ein weiterer Mißstand bei diesen Versuchen am Pferde liegt darin, daß man nur zwei Aderlässe an jedem Tiere ausführen kann; jeder weitere Versuch an derselben Seite ergibt eine wesentlich herabgesetzte Gerinnungszeit, die selbst nach 8 Tagen noch nachzuweisen ist. Ich gebe als Beispiel dafür folgenden Versuch an:

12. Dezember 1907.	I.	II.
Beginn des Versuches	3^h 18′	3^h 50′
Temperatur während des Versuches	30° C	25° C
Gerinnungszeit	14′	$12^1/_2$′.

Bei beiden Versuchen geschah die Blutentnahme aus der rechten Vena jugularis, bei Versuch I etwa beim Übergang des mittleren zum oberen Drittel des Halses. Bei Versuch II etwa 5 cm kranial von der Entnahmestelle von I.

Ich kann für diesen auffallenden Umstand eine Erklärung nur finden in der bei der Sektion immer mehr oder weniger stark nachweisbaren Durchtränkung der Unterhaut durch das auch nach dem Verschluß der Haut noch austretende Blut und Umsetzungen in demselben, die zur Entstehung von gerinnungsbeschleunigenden Stoffen führen, die dann in der Hohlnadel mit in die Vene eingeschleppt werden und sich so dem Blute beimischen. Über die Natur dieser Stoffe kann ich allerdings keinerlei Mitteilungen machen. Bei der großen Rolle, die, von Alexander Schmidt an bis zu den neuesten Theorien über die Blutgerinnung, Fermente aus den Körperzellen in dem Gerinnungsvorgange spielen, erscheint diese Annahme jedoch nicht unwahrscheinlich. So weist auch Pratt[74]) darauf hin, daß bei fehlerhaft ausgeführten Versuchen sehr häufig eine Beschleunigung der Gerinnungszeit zu beobachten sei: „Der Grund dürfte darin liegen, daß die Gerinnung beschleunigt wird, wenn das Blut zu Körperzellen in Beziehung tritt“ (S. 301). Ein solcher Fehler braucht, wie Bürker durch Versuche nachweist, beim Menschen nicht befürchtet zu werden, wo ein und derselben Fingerbeere nacheinander mehrmals Blut entzogen werden darf; die Erklärung für das so sehr abweichende Verhalten beim Pferde darf wohl in der starken Entwicklung des lockeren Bindegewebes der Unterhaut und in der beim Versuche nicht zu vermeidenden Verschiebung der Haut gesucht werden, welche Umstände die Entstehung der Infiltration weitgehend unterstützen.

Die auf oben beschriebene Weise erhaltenen Versuchsergebnisse beim Pferde habe ich in Fig. 1 zusammengestellt. Es bleiben nach Abzug einiger wesentlich abweichender, aber immer durch Versuchsfehler zu erklärender Resultate 8 Versuchspaare an ebensoviel Tieren. Die Kreuze bezeichnen die Untersuchungen an Anatomiepferden, die Kreise geben die Versuche an den vorhin erwähnten Patienten der Chirurgischen Klinik wieder.

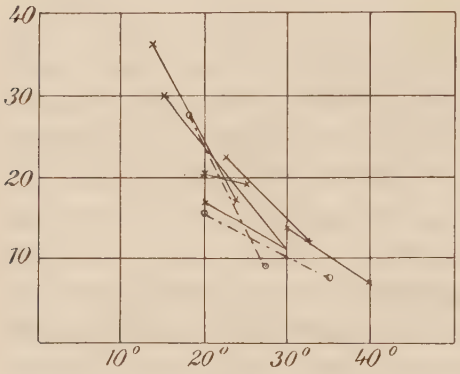

Fig. 1.

Die einzelnen Versuche weisen zwar nicht unerhebliche Schwankungen auf. Ich glaube dieselben aber durch die infolge des verwickelteren Versuchsverfahrens bedingten höheren Versuchsfehler, durch die sicherlich vorhandenen individuellen Unterschiede sowie durch die nach analogen Erscheinungen beim Menschen als sicher anzunehmenden Schwankungen mit der Tageszeit erklären zu können.

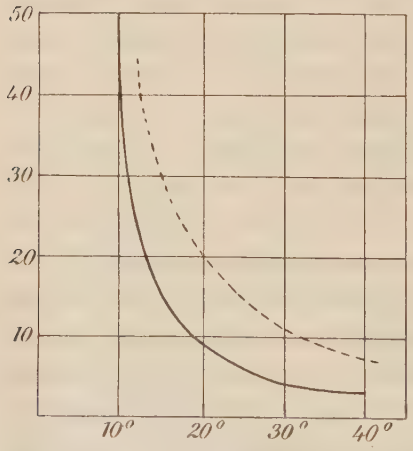

Fig. 2.

Es ist unter diesen Umständen nun nicht möglich, für das Pferd eine so genaue für das einzelne Tier bestimmte Kurve festzulegen, wie sie Bürker beim Menschen angeben konnte. Ich habe trotzdem eine solche Kurve auch für das Pferd zusammenzustellen versucht und gebe sie zusammen mit der Bürkerschen Kurve für den Menschen in Fig. 2 wieder.

Einen direkten Vergleich zwischen den so erhaltenen Ergebnissen beim Pferde und den von Bürker für den Menschen angegebenen Zahlen halte ich für erlaubt. Die Änderungen der Versuchsanordnung können wohl kleine Abweichungen bedingen, doch dürfen dieselben nur sehr gering eingeschätzt werden, da, wie Bürker nachgewiesen, das Fehlen der Verdünnungsflüssigkeit ohne Einfluß auf die Gerinnungszeit ist, das weniger häufige Umrühren des Blutes in den ersten 5 Minuten, ebenfalls nach Bürker, nur einen sehr unbedeutenden Einfluß haben kann.

Bei Wiederaufnahme meiner Arbeiten über Blutgerinnung im Jahre 1909 habe ich es als meine Hauptaufgabe betrachtet,

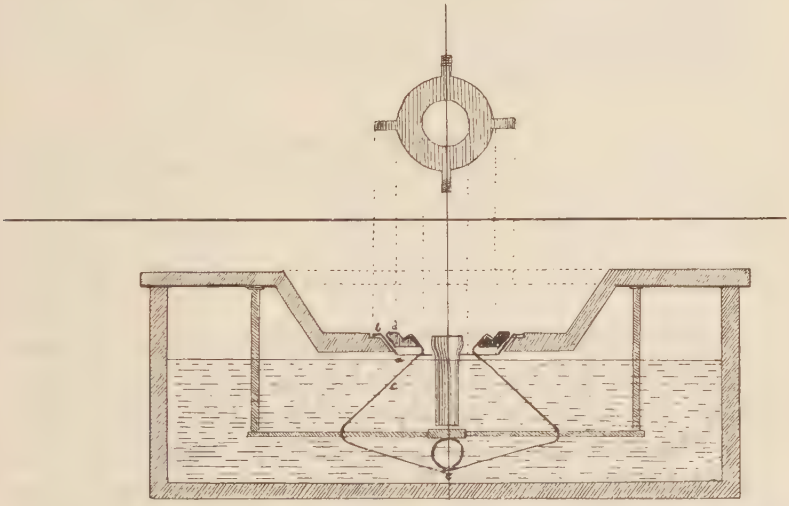

Fig. 3.

diese bisher beschriebenen, im Frühjahr 1908 abgeschlossenen Versuche mit dem Bürkerschen Apparate nochmals nachzuprüfen und ihre Technik für Versuche am Tiere umzuarbeiten.

Bei diesem letzteren Bestreben handelte es sich in erster Linie um eine Vereinfachung der Übertragung des Blutes in den Apparat, die ich nunmehr derart vornehme, daß das Blut

direkt in dem Gefäß aufgefangen wird, in dem man es in den Apparat einstellt. Der Bürkersche Apparat[19]) ist zu diesem Zwecke folgendermaßen verändert: Der Kupferkonus, der den Hohlschliff trägt, ist völlig entfernt, ebenso der Hohlschliff selbst, anstelle des letzteren tritt ein kleines Gefäßchen (etwa 2,8 cm hoch, 0,8 cm lichte Weite, 1 ccm Inhalt), das, leicht von oben herausnehmbar, in dem mit vier Zapfen versehenen Ringe *a* hängt. Dieser ruht mit den vier Zapfen *b* auf dem Deckel des Apparates in vier kleinen Ausschnitten und wird mit einer federnden Vorrichtung *c*, die ihn nach unten drückt, festgehalten. Auf diesem Ringe ruht der auch schon von Bürker benutzte Hartgummiring *d*. Dann taucht das Gefäßchen mit seinem größeren Teile direkt in das Wasser des Hauptgefäßes und nimmt, wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht, mit seinem Inhalt sehr schnell die Temperatur des im Hauptgefäß enthaltenen Wassers an:

	I.		II.	
Temperatur	Hauptgefäß	Blutgefäß	Hauptgefäß	Blutgefäß
Bei Beginn des Versuches .	29,8° C	17,5° C	44,4° C	41,3° C
Nach $^1/_2$ Minute	29,8° C	28,5° C	44,4° C	41,5° C
„ 1 „	29,8° C	29,7° C	44,4° C	43,9° C
„ $1^1/_2$ Minuten . . .	29,8° C	29,7° C	44,4° C	44,3° C
„ 2 „ . . .	29,8° C	29,8° C	44,4° C	44,4° C

Die nötigen Blutgefäßchen*) werden vor jedem Versuch mit destilliertem Wasser ausgekocht und darin bis vor Gebrauch aufbewahrt. Sonst bleibt die Versuchsanordnung wie oben beschrieben, nur die zum Umrühren dienenden Glasstäbchen sind etwas verändert. Sie werden in ihrem dünnen Teile scharf rechtwinklig gebogen und an ihrem unteren Ende statt, wie nach Bürker, mit einem feinen Knopf mit einer kleinen Schlinge oder Öse versehen, um das Durchrühren des Gefäßes zu erleichtern.

---

*) Mit Rücksicht auf die Versuchsergebnisse von Nolf[70]) möchte ich vorschlagen, sie für weitere Untersuchungen aus hartem Glase herstellen zu lassen.

Die auf diese Weise erhaltenen Versuchsergebnisse stelle ich in Fig. 4 zusammen. Die für den Durchschnitt dieser

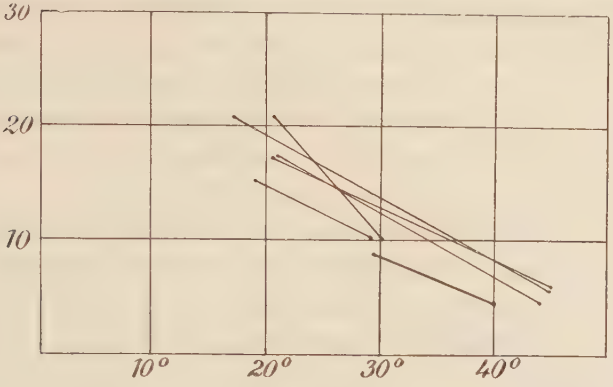

Fig. 4.

sechs Versuche geltende Kurve folgt in Fig. 5 *B*, zusammen mit der für den Menschen *A*. Es ergibt sich, daß die Gerinnungszeit bei dieser Versuchsanordnung geringer ist, wie mit der in der ersten Hälfte dieses Kapitels beschriebenen. Da es sich jedoch bei allen Bestimmungen der Gerinnungszeit naturgemäß nicht um absolute Werte, sondern um Verhältniszahlen handelt, so kann ein solcher Unterschied über den Wert oder Unwert eines Verfahrens nicht entscheiden. Die Hauptsache ist vielmehr die Gewinnung einer Methode, mit der es gelingt,

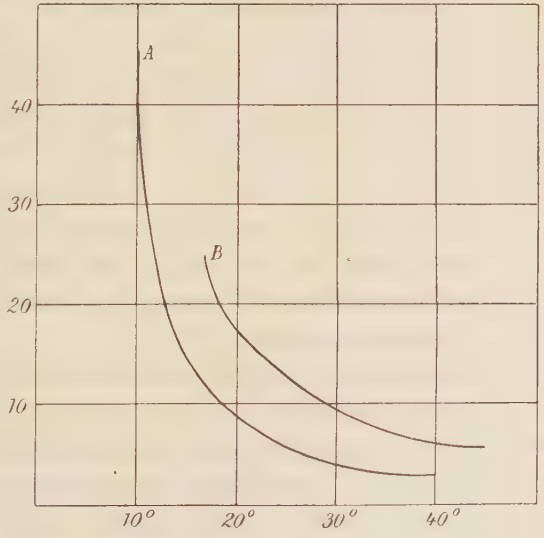

Fig. 5.

auf möglichst einfachem Wege möglichst wenig schwankende Resultate zum Vergleich zu erzielen. Ich glaube, daß das soeben beschriebene Verfahren diesen Anforderungen soweit entspricht, daß mit ihm erfolgreich weitere Untersuchungen, im besonderen über die normale Gerinnungszeit bei den verschiedensten Tieren und über Veränderungen der Gerinnungszeit bei den verschiedenen Krankheiten angestellt werden können.

V. Über die Zählung der Thrombocyten.

„Die Berücksichtigung der Quantität der Blutplättchen unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen, in längeren Untersuchungsreihen parallel laufend mit der quantitativen Bestimmung der weißen Blutkörperchen dürfte einen Beitrag liefern zur Beantwortung der Frage nach der Abstammung dieses dritten Formbestandteils.“ Mit diesen Worten lenkte Halla[43]) schon im Jahre 1883 die Aufmerksamkeit auf die Zählung der Thrombocyten, ohne jedoch selbst dieser Frage näherzutreten, wenn er auch kurz auf die Schwierigkeiten derselben hinweist. Dagegen sind dann im Lauf der folgenden zwei Dezennien unter dem Eindruck der in diesem Satz nur kurz gezeichneten Bedeutung der Thrombocytenzählung eine ganze Reihe von Versuchen auf diesem Gebiete zustande gekommen. Bei der Betrachtung der dabei verwandten Verfahren finden wir, daß es sich in der Hauptsache um vier verschiedene Methoden handelt, die wir in folgende zwei Gruppen einreihen können.

1. Das Verfahren zur direkten Bestimmung der Zahl der Thrombocyten nach der Art, in der man auch die anderen Blutkörperchen zählt, also mit Hilfe des Mélangeur potain und der Thoma-Zeissschen Zählkammer, bezüglich der vor Konstruktion dieser Geräte bei den älteren Untersuchern gebräuchlichen, aber weniger vollkommenen Vorrichtung (s. Hayem[42])). Die Unterschiede der verschiedenen Verfahren bestehen hauptsächlich in der zur Verdünnung gewählten Fixierungsflüssigkeit, die von den einzelnen Forschern rein empirisch aus der

Zahl der geeignet erscheinenden Lösungen ausgewählt wurde. Hierher gehören die Arbeiten von Hayem, Afanassiew, Fuskari, Muir, Prus, van Emden, Helber und Tschistowitsch.

2. Das indirekte Verfahren sucht, um den weiter unten noch näher darzulegenden Schwierigkeiten des direkten aus dem Wege zu gehen, die Zahl der Pfropfzellen im Verhältnis zu den roten Blutkörperchen zu bestimmen, um dann mit Hilfe der besonders zu ermittelnden absoluten Zahl der Erythrocyten und Leukocyten nun auch die absolute Zahl der Thrombocyten zu berechnen. Man hat zu diesem Zweck drei, doch wesentlich verschiedene Wege eingeschlagen:

a) Das Verhältnis der Zahl von roten Blutkörperchen und Thrombocyten wird bestimmt in einem innigen Gemisch von Blut in einer bei den verschiedenen Untersuchern verschiedenen Mischflüssigkeit, ein Verfahren, wie es von Laker, Bizzozero, Salvioli, Pizzini, Brodie und Russell, Kemp und Calhoun, Pratt, Determann angewandt wurde.

b) H. Rabl wählte 1896 einen ganz anderen Weg, um ebenfalls auf indirekte Weise die Zählung der Thrombocyten auszuführen. Er färbte die auf gewöhnliche Art hergestellten, mit Sublimat fixierten Blutausstrichpräparate mit Eisen-Hämatoxilin nach Heidenhain, wobei sich nach Differenzierung in einer Eisensalzlösung die Thrombocyten dunkelschwarzblau färben und gut von der Umgebung abheben sollen. Rabl empfiehlt, das ganze so präparierte Deckglas durchzuzählen, scheint dies aber doch nicht selbst ausgeführt zu haben, denn er gibt keinerlei Zahlen an, die er dabei erhalten hätte. Auch sonst hat das Verfahren keinen Anklang gefunden, da es allgemein als zu umständlich bezeichnet wird. Aber auch davon abgesehen, steht seiner Anwendung ein großes Bedenken im Wege: Selbst wenn man annimmt, daß die in diesem Stadium ja sehr klebrigen Thrombocyten fest genug am Deckglas haften, um bei den verschiedenen notwendigen Manipulationen nicht verloren zu gehen, so ist es bei den Erythrocyten, deren Zahl

ja auch bestimmt werden muß, mit Sicherheit anzunehmen, daß ein großer Teil von ihnen weggeschwemmt wird. In neuerer Zeit hat dann noch Vallet[99]) einen ähnlichen Weg eingeschlagen, indem er das Blut in einer einprozentigen Osmiumsäurelösung auffängt und dann davon Ausstriche herstellt, ein Verfahren, das zweifellos dem von Rabl vorgeschlagenen gegenüber ein gleichmäßigeres Präparat gewährleistet. Die Färbung geschieht dann nach Fixierung in Alkohol mit Giemsa; die Zählung erfolgt in 15—30 Feldern, festgestellt wird dabei das Verhältnis zu den Leukocyten.

c) Der Vollständigkeit halber muß ich noch eine vierte Methode erwähnen, die von Eberth und Schimmelbusch[31]) versucht worden ist, und die in der Bestimmung des Zahlenverhältnisses der roten Blutkörperchen und der Thrombocyten im strömenden Blute des lebenden Tieres besteht. Diese Forscher überzeugten sich jedoch bald davon, daß selbst unter den größten Vorsichtsmaßregeln Einwirkungen von außen auf das Gekröse des laparotomierten Tieres viel zu leicht eintreten, als daß der unter ihrem Einfluß veränderte Blutstrom eine auch nur annähernde Sicherheit für die Bestimmung der Zahlenverhältnisse geben könnte.

Betrachten wir nun die einzelnen Zählverfahren in zeitlicher Reihenfolge (die mit ihnen gefundenen Zahlen folgen weiter unten in einer besonderen Zusammenstellung):

Einer der ersten, die eine Zählung von Thrombocyten vornahmen, war Feiertag[35]), zugleich einer der wenigen, die diese Untersuchung bisher am Pferdeblut auszuführen versuchten. Da er jedoch, unter dem Einfluß der damaligen Dorpater Schule stehend und die Blutplättchen von den Körnerkugeln ableitend, vor allem das Verhältnis der letzteren zu den Thrombocyten zu bestimmen sucht und die infolge der gänzlich unzureichenden Versuchsanordnung reichlich entstehenden „Körnerhaufen“ von den „Körnern“ getrennt zählt, so erübrigt es sich, auf seine Arbeit weiter einzugehen.

Schon zwei Jahre vor Feiertag haben Hayem und Cadet[42]) Zählungen der „Hämatoblasten“ vorgenommen. Sie benützten dabei dieselben Verdünnungsflüssigkeiten wie zum Zählen der weißen und roten Blutkörperchen: Bei ihren ersten Versuchen „le sérum jodé de Max Schultze“ (Amnionflüssigkeit der Kuh unter Zusatz einiger Tropfen konzentrierter Jodtinktur), später „du liquide amniotique conservé à l'aide d'eau oxigénée“; dies letztere Gemisch stellten sie her, indem sie der Amnionflüssigkeit von Rind oder Schaf 6 % einer 12 %igen Wasserstoffsuperoxydlösung zusetzten; kurz vor Gebrauch kann nach ihren Angaben derselben auch noch eine kleine Menge von konzentrierter wässeriger Methylenviolettlösung zur Erleichterung der Zählung zugefügt werden. Die Mischung mit dem Blute geschah mit Hilfe eines Glasstabs in einem Becherglas, in das die in zwei verschiedenen Pipetten im Verhältnis 1 : 124 abgemessene Menge von Blut und Fixierungsflüssigkeit nacheinander gebracht wurde, die Zählung in der gebräuchlichen Kammer mit auf dem Boden derselben eingeritztem Zählnetz.

Afanassiew[4]) gebrauchte zur Verdünnung eine 0,6 %ige Lösung von Pepton in einer physiologischen Kochsalzlösung, die mit Methylenviolett schwach gefärbt war. Die Flüssigkeit wurde gekocht, filtriert und in sterilen Gefäßen aufbewahrt, oder eine kleine Menge eines starken Desinfiziens zugesetzt. Zum Mischen wurde der Mélangeur potain verwandt, das Verhältnis betrug 1 : 200. Verfasser betont dabei besonders die Wichtigkeit der schnellen Mischung mit der Fixierungsflüssigkeit nach Austritt des Blutes durch die Haut. Die Zählkammer ist die gebräuchliche Thoma-Zeisssche. In neuerer Zeit wurde dieses Verfahren dann, nur in nebensächlichen Punkten verändert, von Tschistowitsch[98]) wieder aufgenommen.

Prus[77]) verdünnte das Blut in der Mischpipette mit einer modifizierten Fehlingschen Lösung, bestehend aus je 10 Teilen einer 0,1 %igen Chromsäure und einer 1 %igen Osmiumsäure, sowie einem Teil Eisessig; dabei treten die Blutplättchen besonders gut hervor, da die roten Blutkörperchen

durch die Flüssigkeit zerstört werden. In einer anderen Arbeit[78]) macht derselbe Verfasser 1894 Mitteilungen über die Erfolge seiner Zählversuche der Formbestandteile des Pferdeblutes, der einzige mir bekannte eingehendere Versuch zur Bestimmung der Thrombocyten bei diesem Tiere. Er gibt ihre Zahl bei gesunden Pferden auf 500000, bei rotzkranken auf 0,7—1,6 Millionen an. Da er hier nähere Angaben über das Zählverfahren unterläßt, so muß ich annehmen, daß er sich des oben erwähnten Verfahrens bedient hat, das, wie ich später darzulegen haben werde, Anspruch auf Genauigkeit nicht erheben kann.

Bizzozero[12]) wählt den zuerst 1886 von Laker[52]) vorgeschlagenen Weg des indirekten Verfahrens und verdünnt mit einem Gemisch von einem Teil 1 %iger Osmiumsäurelösung und drei Teilen 0,1 %iger Kochsalzlösung oder einer 14 %igen Lösung von Bittersalz ($Mg\ SO_4$).

Sein Schüler Salvioli[86]) fing am Kaninchen- und Meerschweinchenohr aus frisch geöffnetem Gefäß mit einem paraffinierten Glasstabe einen Blutstropfen auf, vermischte denselben eiligst mit einer Fixierungsflüssigkeit, bestehend aus einem Teil Osmiumsäure, zwei Teilen einer 0,7 %igen NaCl-Lösung und etwas wässeriger Methylenblaulösung, und nahm dann die Bestimmung der Thrombocytenzahl nach der indirekten Methode vor.

Muir[66]) versuchte anfangs das indirekte Verfahren: „On making trial of it, however, I found it so difficult to regulate the suitable proportion of blood to osmic acid solution, and to obtain a uniform mixture, that it was quite inapplicable for clinical purpose“. Er benutzte deshalb die gebräuchliche Mischpipette, betont jedoch die Sorgfalt und Schnelligkeit, mit der gearbeitet werden muß, um einwandfreie Resultate zu erhalten, und hält auch diese dann nur für annähernd genau. Als Verdünnungsflüssigkeit dient eine schwache Osmiumsäurelösung. Die Zählkammer ist die von Thoma-Zeiss.

Pizzini (nach dem Referate von van Emden) stach die Haut durch einen auf dieselbe gebrachten Tropfen einer 1 %igen, mit Methylviolett gefärbten Osmiumsäurelösung hin-

durch an und bestimmte dann die Zahl der Plättchen in dem so entstehenden Gemisch nach dem indirekten Verfahren.

Brodie und Russell[16]) benutzten zur Bestimmung nach der indirekten Methode zwei verschiedene Flüssigkeiten, die sie unter einer großen Zahl als die besten ausgeprobt hatten: 1. ein Gemisch, bestehend aus gleichen Teilen einer 2 %igen Kochsalzlösung und einer gesättigten Lösung von Dahlia in Glyzerin; 2. eine Lösung von 1 %igem Ammoniumoxalat und 1,5 %igem Natriumchlorid in einem Gemisch von einem Teil Alkohol, zwei Teilen Glyzerin und fünf Teilen destilliertes Wasser; bei ihren Versuchen bewährten sich besonders Gemische von Glyzerin, da in ihnen die Thrombocyten am leichtesten beweglich sind.

Determann[30]) benutzte die indirekte Methode: als Verdünnungsflüssigkeit gab ihm unter einer Reihe anderer versuchter Lösungen die besten Resultate eine 0,9 %ige Kochsalzlösung, der auf 10 g ein Tropfen konzentrierter wässeriger, gut filtrierter Methylviolettlösung zugesetzt war.

Van Emden[33]) wählte unter den vor ihm gebrauchten Verdünnungsflüssigkeiten die Prus sche Lösung aus, mittels der er das Blut in einer Mischpipette im Verhältnis 1 : 20 verdünnte. Das Neue seines Verfahrens besteht in der starken Abkühlung der Pipette durch Eis, um so die Veränderungen der Thrombocyten möglichst lange hintan zu halten.

Kemp und Calhoun[48]) erzielten die besten Erfolge, sie bedienten sich ausschließlich des indirekten Verfahrens, mit einer Fixierungsflüssigkeit, bestehend aus einer 2 ½ igen Lösung von Formalin in 1 % NaCl-Lösung, der zur Färbung Methylviolett oder Methylgrün zugefügt waren. Die roten Blutkörperchen wurden mit dem „hématocrite“ bestimmt. Auf die Anwendung dieser, nur annähernd genaue Ergebnisse liefernden Vorrichtung mag auch ein kleiner Teil der bedeutenden Schwankungen zurückzuführen sein, die die verschiedenen von diesen Untersuchern angegebenen Zahlen aufweisen.

Helber[44]) konstruierte eine nur 0,02 mm hohe Zählkammer nach Thoma-Zeiss; das Blut verdünnte er in der Mischpipette mit einer 10 %igen Natriummetaphosphatlösung im Verhältnis 1 : 31.

Pratt[75]) bediente sich bei seinen Zählungen nach der indirekten Methode als Verdünnungsflüssigkeit einer 2 %igen Lösung von Natriummetaphosphat in 0,9 %iger Kochsalzlösung. Er liefert zugleich die eingehendste Kritik aller vor ihm gebräuchlichen Zählverfahren, die bisher veröffentlicht worden ist.

Es folgen nunmehr die von den einzelnen Untersuchern gefundenen Zahlen, soweit sie sich zum Vergleich mit einander eignen, in einer besonderen Zusammenstellung. Sie beziehen sich sämtlich auf den Menschen. Die Verhältniszahlen bezeichnen das Verhältnis von Erythrocyten und Thrombocyten und sind in der folgenden Zeile in die absolute Menge umgerechnet bei einer Annahme von 5 Millionen roter Blutkörperchen. Sämtliche angegebenen absoluten Zahlen sind Tausender.

	Mittelwert	niedrigste Zahl	höchste Zahl
Afanassiew	—	200	300
Prus	500	—	—
Hayem	255	200	310
Muir	—	200	250
Fuskari	—	180	250
Brodie und Russell .	635	532	771
Determann	1:22	1:30	1:18
In absoluten Zahlen .	227	167	282
van Emden	245	208	252
Kemp und Calhoun .	778	730	961
Andere Angaben von denselben:			
a) Männer	862	—	—
b) Frauen	833	—	—
Helber	228	192	264
Pratt	469	226	725

Schon der erste Blick auf diese Zahlen lehrt, daß selbst bei Versuchen der neuesten Zeit so verschiedene Ergebnisse erzielt worden sind, daß von einer Sicherheit bei der Bestimmung der Thrombocytenzahl füglich noch nicht die Rede sein kann. Ein kritische Betrachtung der Zählverfahren läßt

dann bald die Tatsache erkennen, daß es die verschiedensten äußeren Einflüsse sind, auf deren Nichtbeachten die Versuchsfehler zurückzuführen sind. Es kommen dabei hauptsächlich folgende Momente in Betracht, die zum Teil schon durch Pratt[75]) eine eingehendere Würdigung erfahren haben: 1. die Benutzung der Mischpipette. Die dabei entstehenden Fehler fanden, unabhängig von einander: Schimmelbusch, Laker, Kemp. Sie alle verwerfen die Saugpipette, weil sie gefunden haben, daß beim Einziehen des unverdünnten Blutes die Thrombocyten sofort klebrig werden, so daß sie selbst bei schnellstem Arbeiten sich schon an die Wände der Röhre angesetzt haben, ehe die Konservierungsflüssigkeit nachgesaugt ist; wird diese dann nachgezogen, so werden sie nur teilweise wieder abgerissen, die meisten bleiben der Zählung verloren. Diese Tatsache erklärt die niedrigen Resultate all derer, die die Pipette benutzt haben. Auch das Verfahren von van Emden[33]), durch starke Abkühlung der Pipette diesen Fehler zu vermeiden, kann nur als eine Besserung, aber nicht als Mittel zur völligen Beseitigung desselben angesehen werden.

2. Die Konstruktion der Zählkammer. Helber[44]) war der erste, der derselben seine Aufmerksamkeit zuwandte. Er benutzte als Erfolg seiner Versuche zuletzt eine Kammer, die, sonst wie die gewöhnliche Thoma-Zeisssche Kammer beschaffen, sich von dieser nur unterscheidet durch die geringe Höhe und das benutzte dünnere Deckglas (0,1 mm). Das letztere ermöglicht den Gebrauch starker Objektive, deren geringer Fokalabstand ihrer Verwendung bei der bisherigen Kammer hindernd im Wege stand. Die geringere Kammerhöhe sollte demselben Zweck dienen, daneben aber außerdem verhindern, daß beim Absuchen der höchsten Schichten der Kammer nach den sich nur langsam senkenden Thrombocyten mittels der Mikrometerschraube die Teilstriche des Zählnetzes undeutlich werden. Nach meinen Erfahrungen kann ich nun die Verwendung von Kammern mit auf dem Boden derselben eingeritztem Zählnetz überhaupt nicht für zweckmäßig halten. Die Pfropfzellen legen sich mit Vorliebe

in die, das Zählnetz bildende Rillen und erschweren so das Zählen bedeutend; besonders durch die Tatsache, daß an den Rillen sich häufig nicht zu vermeidende, bei der Herstellung der Kammern entstehende, kleinste Aussprünge der obersten Glasschicht finden, werden sehr leicht Verwechselungen mit den ja durch die „Konservierungsflüssigkeit“ zackig veränderten Thrombocyten herbeigeführt.

3. Die Verdünnungsflüssigkeiten bedingen Fehler bei der Zählung hauptsächlich in zwei Punkten:

a) sie verhindern zum Teil nicht genügend die Haufenbildung der Pfropfzellen. Diese Eigenschaft ist es gewesen, die die Untersucher veranlaßt hat, stets nach immer neuen Mischflüssigkeiten zu suchen, bis jetzt wohl nur mit bedingtem Erfolg, denn eine gewisse Anhäufung läßt sich kaum vermeiden. Dagegen muß ich Helber zustimmen, wenn er sagt, daß alle Präparate, in denen Zusammenballungen von mehr als 6—8 Thrombocyten vorkommen, zu verwerfen sind. Es entstehen nämlich so nicht nur Fehler durch die ungleichmäßige Verteilung im Präparate, vor allem ist es auch schon bei dieser geringen Zahl von Plättchen im Haufen in den meisten Fällen nicht mehr möglich, ihre Zahl richtig zu bestimmen.

b) Die Verwechselung der Thrombocyten mit Artefakten. Diese können ihrerseits ihre Entstehung aus den roten oder weißen Blutkörperchen nehmen; diese Zelltrümmer meint Vallet[99]), wenn er spricht von „des débris cellulaires, qui gênent beaucoup dans les méthodes par voie humide“. Doch ist dies ein Faktor, der bei den Erythrocyten leicht an deren Veränderungen beobachtet werden kann und gegebenen Falls zur unbedingten Verwerfung des betreffenden Verfahrens führen muß. Bei den an sich sehr viel widerstandsfähigeren weißen Blutkörperchen scheint mir bei nur einigermaßen sorgfältiger Arbeit die Entstehung von Artefakten, die imstande sind, Thrombocyten vorzutäuschen, überhaupt ausgeschlossen. Nur bei der indirekten Methode, d. h. bei der innigen Mischung des Blutes mit der Verdünnungsflüssigkeit in einem Schälchen

mit Hilfe eines Glasstabs, zeigen sich nach van Emden unter Umständen stark lichtbrechende Körperchen, die, aus den roten Blutkörperchen entstanden, leicht vermieden werden können, wenn man es beim Umrühren vermeidet, mit dem Glasstab Wände und Boden des Gefäßes zu berühren. Dagegen ist die andere Gruppe von Thrombocyten vortäuschenden Artefakten, nämlich die in der Flüssigkeit selbst enthaltenen umso wichtiger. Ich wurde zuerst auf sie aufmerksam gemacht durch Professor Bürker in Tübingen. Bei unseren gemeinsamen Versuchen fanden wir durch Zufall in dem nicht beschickten Zählapparat Gebilde, die selbst bei schärfster Beobachtung nicht von mäßig veränderten Pfropfzellen zu unterscheiden waren; deren Vorhandensein konnte ich denn auch nachher in den verschiedensten Flüssigkeiten nachweisen. Dagegen fand ich in der ganzen Literatur über die Zählung dieses Blutbestandteils so gut wie keine Andeutung dafür, daß die einzelnen Untersucher diesen Faktor in Betracht gezogen haben; nur Halla[43]), der allerdings selbst keine Zählung ausgeführt, ist sich der Tragweite dieses Punktes bewußt, wenn er schreibt: „Wer wird es wagen zu behaupten, daß er imstande war, seine Zählkammer, seine Deckgläschen und seine Verdünnungsflüssigkeit auch bei skrupulösester Reinlichkeit von jeder geformten körnigen Verunreinigung frei zu halten?“ Gegen den sehr naheliegenden Einwand, durch Färbung der Thrombocyten eine Trennung der eigentlichen Pfropfzellen von ihrem Doppelgänger herbeizuführen, kann ich denselben Forscher als Gewährsmann anrufen. Er schreibt einige Seiten vor jenem Satze, daß er sich „zur Demonstration der Blutplättchen einer 5 %igen Lösung von schwefelsaurem Natrium bedient, der ich einige Tropfen frisch bereiteter wässeriger Gentianaviolettlösung zusetzte; die Blutplättchen färben sich dann sämtlich blaßviolett.“ Daraus ergibt sich, daß auch Halla die Färbung für zu gering hält, als daß sich durch dieselbe ein Erfolg in diesem Punkte erzielen ließe, eine Tatsache, die ich nur bestätigen kann. Auch mit Versuchen, die teils gefärbten, teils ungefärbten Thrombocyten

durch Betrachtung bei farbigem Lichte von ihrem Doppelgänger zu unterscheiden, haben wir keinen Erfolg gehabt. Überhaupt sind gerade Farblösungen mit der allergrößten Vorsicht zu benutzen, da sie meist viel schwerer rein zu halten sind, wie gewöhnliche Salzlösungen.

4. Außer durch die Konservierungsflüssigkeit können solche Artefakte aber auch auf einem anderen Wege in die Zählpräparate gelangen. Ich habe vorhin schon erwähnt, daß auch die, mit keinerlei Flüssigkeit beschickte Zählkammer solche körnigen Verunreinigungen aufweist, selbst wenn sie nach allen Regeln der Kunst gereinigt ist. Meine frühere Annahme, daß diese Körnchen als aus der Luft niedergeschlagener Staub anzusehen wären, habe ich aufgeben müssen, da ein mit Glyzerin bestrichener Objektträger, über den ich mit einem Gebläse eine große Luftmenge blies, eine entsprechende Vermehrung der Verunreinigungen nicht aufwies. Ich muß vielmehr jetzt annehmen, daß sie mit den zur Reinigung der Zählkammer benutzten Tüchern auf dieselbe kommen, zumal da sie öfters eine strichweise Anordnung erkennen lassen.

Meine eigenen Versuche zur Thrombocytenzählung mußten sich, entsprechend dem vorhergehenden Abschnitt dieses Kapitels, auf folgende Hauptpunkte richten:

1. Die zweckmäßigste Art der Blutentnahme beim Pferde.
2. Die bei der Zählung zu gebrauchende Verdünnungsflüssigkeit.
3. Das anzuwendende Zählverfahren.

Die Art der Blutentnahme ist für die Zählung von der allergrößten Wichtigkeit. Bei nur schwachem und langsamem Durchtritt durch die Haut bleiben im Stichkanal sicher eine große Zahl von Thrombocyten hängen und gehen dann der Zählung entweder ganz verloren, oder gelangen doch nur in kleinen Häufchen zusammengeballt in das Präparat. Es ist deshalb das Augenmerk hauptsächlich auf die Bildung schnell hervortretender Tropfen zu richten.

Beim Menschen ist der Vorgang sehr einfach, denn es gelingt leicht, durch einen geeigneten Stich in die Fingerbeere ohne jeden Druck frei austretende Bluttropfen zu erzielen. Ich bediente mich dabei der Lakerschen Nadel, die es auch sehr gut erlaubt, stets die geeignetste, übrigens individuell auffallend verschiedene Tiefe des Stichs festzulegen. Viel größer sind die Schwierigkeiten beim Pferd. Das gewöhnlich gebräuchliche Verfahren der Blutentnahme aus dem Ohre führt bei der Blutplättchenzählung zu keinem Ziel. Die unbedingt nötige Reinlichkeit ist auf der behaarten Haut nur schwer zu erlangen; das Arbeiten an dem Pferde ist, besonders bei größeren Tieren, sehr ungeschickt und kann deshalb selten mit der nötigen Geschwindigkeit ausgeführt werden; selbst wenn sich frei abfließende Tropfen bilden, was jedoch nur in einem Teil aller Fälle gelingt, so sind sie für die indirekte Methode kaum verwendbar, weil sie sich nur mit Hilfe eines paraffinierten Glasstabes in die Verdünnungsflüssigkeit übertragen lassen, ein Verfahren, das sich jedoch wenig empfiehlt. Besser geeignet erscheinen zwei andere Wege: Entweder wird das Blut aus der Vena jugularis mittels der innen gut paraffinierten Dieckerhoffschen Hohlnadel entnommen. Da dieser Vorgang jedoch für eine einfache klinische Untersuchung (und es muß sich doch als Endziel darum handeln, die Methode so auszuarbeiten, daß sie auch zu klinischen Untersuchungen brauchbar ist) einen recht bedeutenden Eingriff darstellt und deshalb nach Möglichkeit vermieden wird, habe ich versucht, auf eine andere Weise zum Ziele zu kommen, die von Burnett[23]) empfohlen wird: Durch Entnahme des Blutes aus kleinen Venen auf der Innenseite der Oberlippe. Diese Stelle hat vor allen anderen den Vorzug größter natürlicher Reinlichkeit und entspricht noch am besten der Fingerkuppe des Menschen in Bezug auf Haarlosigkeit, schwache Entwicklung der Unterhaut und damit geringe Verschiebbarkeit der Oberhaut. Dagegen gelingt es bei der Dicke der Maulschleimhaut des Pferdes meist nicht, frei abfließende Tropfen zu bekommen, und selbst

wenn dieses gelingt, ist es oft so schwer, sie von der Oberlippe abzunehmen, daß ich zuletzt mich doch zur Entnahme aus der Vena jugularis entschließen mußte. Zumal da bei der Entnahme mit der Hohlnadel die Thrombocyten sicherlich viel weniger verändert in die Verdünnungsflüssigkeit gelangen, als wenn man sie den doch beim Pferde recht langen Weg durch den ganzen Stichkanal selbst machen läßt, wobei sie reichlich Gelegenheit haben, mit den Wänden desselben in Berührung zu kommen. Doch kann ich für andere klinische Untersuchungen, die keine so große Anforderung an die Art der Blutentnahme stellen wie gerade die Thrombocytenzählung, die Entnahme aus der Oberlippe wohl empfehlen, zumal da sie völlig gefahrlos für das Tier ist. Wenigstens kann ich ebensowenig von einer Infektion der Wunde berichten wie Burnett, trotzdem ich ein und demselben Versuchstier wohl mehrere Dutzend Stiche in die Oberlippe beigebracht habe.

Weiterhin habe ich auch Versuche über die Brauchbarkeit der verschiedenen empfohlenen Verdünnungsmittel vorgenommen. Ich versuchte zuerst die einzelnen Flüssigkeiten von den in ihnen schwebenden körnigen Verunreinigungen zu befreien, ein Bemühen, das jedoch vollständig fehlgeschlagen ist. Weder mittels wiederholten Filtrierens durch einfaches Filtrierpapier noch durch Asbestfilter konnte ich den gewünschten Erfolg erzielen. Ich mußte deshalb alle Flüssigkeiten verwerfen, in denen die Thrombocyten so weitgehende Veränderungen aufwiesen, daß sie sich von den körnigen Verunreinigungen nicht unterscheiden ließen. Von den in neuerer Zeit empfohlenen Konservierungsmitteln halte ich im besonderen die beiden Glyzeringemische von Brodie und Russell[16]) aus diesen Gründen für gänzlich ungeeignet für die Thrombocytenzählung.

Dagegen ergab es sich, daß in den von Kemp, Pratt und Helber angegebenen Flüssigkeiten die Pfropfzellen des Pferdes im allgemeinen eine Form aufwiesen, die es mit wenig Ausnahmen in jedem Falle ermöglichte, sie von ihren nicht

aus dem Blute stammenden Doppelgängern sicher zu unterscheiden. Während sie sich jedoch in den beiden letzteren Natriummetaphosphatgemischen meist als zackige Kugeln darstellten, die oft noch die beiden einander gegenüberstehenden langen Ausläufer besaßen, zeigten sie auffallenderweise in der 2,5 %igen Formalinlösung Kemps eine ausgeprägte ganz flache Scheibenform mit glattem Rand. Eine Beobachtung, der man sicher eine große Beweiskraft für die bisherige Anschauung von der natürlichen Form der Pfropfzellen zusprechen müßte, wenn diese Flüssigkeit nicht auch auf die roten Blutkörperchen eine zerstörende Wirkung äußere. Diese verlieren nach kurzer Zeit, besonders schnell beim Pferdeblut, beim Menschen erst nach 1—2 Stunden, ihr Hämoglobin und werden zu auffallend scharf umgrenzten „Schatten". Aber auch in den Natriummetaphosphatgemischen zeigen die Erythrocyten ein eigentümliches Verhalten. In der Prattschen Flüssigkeit weisen sie eine Glocken- oder Napfform auf, in der Helberschen sogar die Form einer Kugel mit einer auf der einen Seite derselben eingedrückten Delle. Diese letztere ändert sich dann allmählich, wenn man das Präparat gegen Austrocknung geschützt stehen läßt: zuerst nehmen die roten Blutkörperchen eine Glocken-, dann eine flache Napfform an, um zuletzt, nach etwa 24 Stunden, zu der bekannten Scheibe zu werden; eine Beobachtung, die mir nicht wenig für die neuere Auffassung von der wahren Form der Erythrocyten zu sprechen scheint, zugleich aber auch die Schwierigkeiten zeigt, die man zu überwinden hat, wenn man etwa die Einwirkung der verschiedenen Konservierungsmittel auf das Blut an der Hand ihres Verhaltens gegen die roten Blutkörperchen zu erproben versucht. Dabei halten sich jedoch in beiden Natriummetaphosphatgemischen die Erythrocyten sonst ganz unverändert, sowohl in ihrer scharfen und runden Begrenzung, wie in ihrem Hämoglobingehalt, so daß ich die beiden, untereinander etwa gleichwertigen Flüssigkeiten für die geeignetsten zur Thrombocytenzählung halte, die wir zurzeit kennen.

Meine Versuche über die zweckmäßigste Art des Zählverfahrens führten bisher zu keinem greifbaren Ergebnis. Es handelte sich, da ich das indirekte Verfahren für zu umständlich und seine Fehlerquellen für zu schwer zu beseitigen erachte, vornehmlich um den Ausbau des direkten Verfahrens. Ich ging dabei von der Anschauung aus, daß der Hauptfehler des Zählens von Thrombocyten auf direktem Wege in dem Umstand zu sehen sei, daß das Blut zuerst und darauf erst die Verdünnungsflüssigkeit in die Pipette gesaugt wird, so daß die Thrombocyten immer genügend Gelegenheit zu Veränderungen und zum Zusammenballen haben, ehe sie der Wirkung der Konservierungsflüssigkeiten unterworfen werden. Mein Bestreben richtete sich demnach darauf, eine Pipette zu konstruieren, die so eingerichtet ist, daß sie zuerst mit der Verdünnungsflüssigkeit gefüllt werden kann, in die hinein dann das zu verdünnende Blut eingesaugt wird, ohne mit Glas oder anderen fremden Bestandteilen in überflüssige Berührung zu kommen. Diese Versuche übersteigen jedoch die Mittel an Zeit und Geld, die mir zur Verfügung stehen, da die technischen Schwierigkeiten, die dabei zu überwinden, sehr groß sind. Nichtsdestoweniger möchte ich nicht versäumen, auf diesen Weg hinzuweisen, der mir nach meinen bisherigen Versuchen — ich habe bisher vier Pipetten dieser Art konstruiert — eine nicht geringe Aussicht auf Erfolg zu bieten scheint.

Die Anregung zu dieser Arbeit verdanke ich Herrn Geheimrat Schütz; die Möglichkeit sie durchzuführen, Herrn Geheimrat Schmaltz; das Material an Versuchspferden den Herren Professoren Dr. Eberlein und Dr. Kärnbach; daneben haben mich noch mehrere jüngere Kollegen durch Hilfe bei der Ausführung der Versuche unterstützt. Ihnen allen bitte ich an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen zu dürfen.

Literatur.

1) Achard, Ch. und Aynaud, M., Sur l'observation directe des hématoblastes dans le plasme sanguin. Compt. rend. de la Soc. de Biol., Tome II, p. 593. Paris 1907.
2) Dies., Sur les hématoblastes des vertébrés ovipares. Ebenda, p. 654.
3) Addis, T., The coagulation time of the blood in man. Quarterly Journal of exper. Physiol., Vol. I, 4, p. 305.
4) Afanassiew, M., Über den dritten Formbestandteil des Blutes im normalen und pathologischen Zustand und über die Beziehung desselben zur Regeneration des Blutes. Arbeiten aus dem medizinisch-klinischen Institute der Universität München, Bd. I, 2. Hälfte. Leipzig 1884.
5) Arnold, I., Über die Geschicke der Leukocyten bei der Fremdkörperembolie. Virchows Archiv, Bd. CXXXIII. Berlin 1893.
6) Ders., Zur Morphologie und Biologie der roten Blutkörper. Virchows Archiv. Bd. CXLV. Berlin 1896.
7) Ders., Zur Technik der Blutuntersuchung. Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, Bd. VII, S. 289. Jena 1896.
8) Ders., Die korpuskulären Gebilde des Froschblutes und ihr Verhalten bei der Gerinnung. Virchows Archiv, Bd. CXLVIII. Berlin 1897.
9) Ders., Zur Morphologie der extravaskulären Gerinnung. Virchows Archiv, Bd. CL. Berlin 1897.
10) Ders., Zur Morphologie der intravaskulären Gerinnung und Pfropfbildung. Virchows Archiv, Bd. CLVI. Berlin 1899.
11) Aschoff, L., Über den Bau der menschlichen Thromben und das Vorkommen von Plättchen in den blutbildenden Organen. Virchows Archiv, Bd. CXXX. Berlin 1892.
12) Bizzozero, G., Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Virchows Archiv, Bd. XC. Berlin 1882.
13) Ders., Über die Blutplättchen. Internationale Beiträge zur wissenschaftlichen Medizin. Festschrift, Rudolf Virchow gewidmet, Bd. I. Berlin 1891.
14) Boggs, Th. R., Über Beeinflussung der Gerinnungszeit des Blutes im lebenden Organismus. Deutsches Archiv für klin. Medizin, Bd. LXXIX, S. 539. Leipzig 1903.
15) Brat, H., Über Senkung und Agglutination von Blutkörperchen. Zeitschr. für klin. Medizin, Bd. LVI, Berlin 1905.
16) Brodie, T. G., und Russell, A. E., The enumeration of blood-platelets. Journal of physiology, Vol. XXI, p. 390. London 1897.
17) Dies., The determination of the coagulation time of blood. Ebenda, p. 403.
18) Bürker, K., Blutplättchen und Blutgerinnung, Pflügers Archiv, Bd. CII, S. 36, Bonn 1904.

19) Bürker, K., Ein Apparat zur Ermittelung der Blutgerinnungszeit. Pflügers Archiv, Bd. CXVIII, S. 452. Bonn 1907.
20) Ders., Erfahrungen mit der neuen Zählkammer nebst einer weiteren Verbesserung derselben. Ebenda, S. 460.
21) Ders., Blutplättchenzerfall, Blutgerinnung und Muskelgerinnung. Münchener mediz. Wochenschr., Bd. LV, S. 550. München 1908.
22) Ders., Methoden zur Beobachtung und Gewinnung von Blutplättchen. Zeitschr. f. biol. Technik u. Methodik, Bd. I, Heft 3. Straßburg 1908.
23) Burnett, A., Study of the morphology of the blood of the horse. American Veterinary Review, Vol. XXVI. New York 1902.
24) Deetjen, H., Untersuchungen über die Blutplättchen. Virchows Archiv, Bd. CLXIV. Berlin 1901.
25) Ders., Teilung der Leukocyten des Menschen außerhalb des Körpers, Bewegungen der Lymphocyten. Physiol. Abt. des Archivs für Anat. und Physiol., S. 401. Leipzig 1906.
26) Ders., Zerfall und Leben der Blutplättchen. Zeitschr. für physiol. Chemie, Bd. LXIII, S. 1. Straßburg 1909.
27) Ders., Blutplättchen und Blutgerinnung. Zentralblatt für Physiol., Bd. XXIII, S. 294. Leipzig 1909.
28) Dekhuyzen, M. C., Über das Blut der Amphibien. Ergänzungsheft zum 7. Jahrgang des Anatomischen Anzeigers. Jena 1892.
29) Ders., Über die Thrombocyten. Anat. Anzeiger, Bd. XIX, S. 529. Jena 1901.
30) Determann, H., Klinische Untersuchungen über Blutplättchen. Deutsches Archiv für klin. Med., Bd. LXI. Leipzig 1898.
31) Eberth und Schimmelbusch, Die Thrombose nach Versuchen und Leichenbefunden. Stuttgart 1888.
32) Ellenberger, W., Vergleichende Histologie der Haussäugetiere. Berlin 1887.
33) Emden, J. E. G. van, Klinische Untersuchungen über die Blutplättchen. Fortschritte der Medizin, Bd. XVI. Berlin 1898.
34) Engel, C. S., Leitfaden zur klinischen Untersuchung des Blutes. Berlin 1902.
35) Feiertag, H., Beobachtungen über die sogenannten Blutplättchen. Inaug.-Dissertation. Dorpat 1883.
36) Franke, E., Untersuchungen über das Verhalten der weißen Blutkörperchen bei den häufigsten Infektionskrankheiten der Pferde. Monatshefte für prakt. Tierheilkunde, Bd. XIX, 2. und 3. Heft. Stuttgart 1907.
37) Gasse, R., Untersuchungen über das Verhalten der Blutkörperchen bei chirurgischen Krankheiten der Pferde. Ebenda.
38) Gruber, M. und Futaki, K., Über die Resistenz gegen Milzbrand und über die Herkunft der milzbrandfeindlichen Stoffe. Münchener med. Wochenschr., Jahrg. 54, Nr. 6. München 1907.
39) Gütig, K., Ein Beitrag zur Morphologie des Schweinebluts. Archiv für mikrosk. Anat. und Entwicklungsgeschichte, Bd. LXX, S. 629. Bonn 1907.
40) Hagen, C., Die Molekularbewegung in den menschlichen Speichelkörpern und Blutzellen. Pflügers Archiv, Bd. CXV, S. 280. Bonn 1906.
41) Hayem, G., Sur les plaquettes du sang de M. Bizzozero, et sur le troisième corpuscule du sang ou corpuscule invisible de M. Norris. Compt. rend. des séances de l'acad. des sc., Tome XCVII. Paris 1883.
42) Ders., Du sang et de ses altérations anatomiques. Paris 1889.
43) Halla, A., Über den Hämoglobingehalt des Blutes und die quantitativen Verhältnisse der roten und weißen Blutkörperchen bei

akuten fieberhaften Krankheiten. Zeitschr. für Heilkunde, Bd. IV. Prag-Leipzig 1883.
44) Helber, E., Über die Zählung der Blutplättchen im Blute des Menschen und ihr Verhalten bei pathologischen Zuständen. Deutsches Archiv für klin. Med., Bd. I. Leipzig 1904.
45) Ders., Über die Entstehung der Blutplättchen und ihre Beziehungen zu den Spindelzellen. Deutsches Archiv für klin. Medizin, Bd. LXXXII, S. 41. Leipzig 1904.
46) Kemp, Relations of blood plates to the increase in the number of red corpuscles at high altitudes. Amer. journ. of physiol., Vol. VI. Boston 1902.
47) Kemp und Calhoun, Some new observations on blood-plates and leucocytes. Amer. journ. of physiol., Vol. V. Boston 1901.
48) Dies., La numération des plaquettes du sang et la relation des plaquettes et des leucocytes avec la coagulation. Arch. ital. de Biol., Tome XXXVI, p. 83. Turin 1901.
49) Kemp und Stanley, Some new observations of blood-plates. Amer. journ. of physiol., Vol. VI. Boston 1902.
50) Kopsch, Fr., Die Thrombocyten des Menschenblutes und ihre Veränderungen bei der Blutgerinnung. Anat. Anzeiger, Bd. XIX, S. 541. Jena 1901.
51) Ders., Über den Kern der Thrombocyten und über einige Methoden zur Einführung in das Studium der Säugetierthrombocyten. Internat. Monatsschrift für Anat. u. Physiol., Bd. XXV. Leipzig 1905.
52) Laker, Beobachtungen an den geformten Bestandteilen des Blutes. Sitzungsber. der math.-naturw. Klasse der Akad. der Wissenschaften zu Wien, Bd. XCIII, 3. Abteilung, Heft 1—5. Wien 1886.
53) Ders., Die Blutscheibchen sind konstante Formelemente des normalen zirkulierenden Säugetierblutes. Virchows Archiv, Bd. CXVI. Berlin 1889.
54) Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 10. Aufl. Berlin 1900.
55) Le Sourd, L. und Pagniez, Ph., Recherches experimentales sur le rôle des hématoblastes dans la coagulation. Compt. rend. de la Soc. de Biol., Tome I, p. 934. Paris 1907.
56) Dies., Contribution à la question de l'origin des hématoblastes. Compt. rend. de la Soc. de Biol., Tome II, p. 501. Paris 1907.
57) Dies., Recherches sur le rôle des plaquettes sanguines dans la coagulation du sang. Journ. de Physiol. et de Pathol. gén., Tome XI, p. 1. Paris 1909.
58) Lilienfeld, L., Hämatologische Untersuchungen. Physiol. Abt. des Archivs für Anat. u. Physiol., S. 195. Leipzig 1892.
59) Ders., Über Leukocyten und Blutgerinnung. Daselbst S. 167.
60) Limbeck, R. von, Grundriß der klinischen Pathologie des Blutes, 2. Aufl. Jena 1896.
61) Loeb, L., Über eine Methode, Blutplättchen in größerer Menge rein zu erhalten. Zentralblatt für Physiol., Bd. XVII, S. 290. Leipzig-Wien 1904.
62) Ders., Über die Koagulation einiger Arthropoden. Beiträge zur chemischen Physiol. u. Pathol., Bd. VI. Braunschweig 1904.
63) Manouchine, J., Influence des différents procédés employés pour empêcher la coagulation du sang sur le nombre des leucocytes. In Rousski Vratch, Bd. VII, zitiert nach Journ. de Physiol. et de Pathol. gén., Tome XI, p. 310. Paris 1909.
64) Morawitz, P., Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. Deutsches Archiv für klin. Medizin, Bd. LXXIX, Leipzig 1904.

65) Morawitz, P., Die Chemie der Blutgerinnung. Ergebnisse der Physiol. von Asher-Spiro. 1. u. 2. Abt., 4. Jahrg., S. 307. Wiesbaden 1905.
66) Muir, Contributions to the physiology and pathology of the blood. Journ. of anat. and physiol., Vol. XXV. London und Edinburgh 1891.
67) Müller, H. F., Über einen bisher nicht beobachteten Formbestandteil des Blutes. Zentralblatt für allgem. Pathol. und pathol. Anat., Bd. VII. Jena 1896.
68) Müller, Fr., Die morphologischen Veränderungen der Blutkörperchen und des Fibrins bei der vitalen extravaskulären Gerinnung. Zentralblatt für allgem. Pathol. und pathol. Anat., Bd. VIII. Jena 1897.
69) Nattan-Larrier, L., Sur quelques caractères morphologiques des hématoblastes. Compt. rend. de la Soc. de Biol., Tome II, p. 771. Paris 1907.
70) Nolf, P., Contribution à l'étude de la coagulation du sang. Arch. internat. de physiol., Tome VI, p. 1. Liège und Paris 1908.
71) Notthaft, v., Über Kunstprodukte aus roten Blutkörperchen des Menschen. Münchener med. Wochenschr., 44. Jahrg., S. 768. München 1897.
72) Ottolenghi, D., Die Blutplättchen als Alexinerzeuger. Münchener med. Wochenschr., 54. Jahrg., Nr. 17. München 1907.
73) Pekelharing, C. A., Ein paar Bemerkungen über Fibrinferment. Biochemische Zeitschr., Bd. XI, Heft 1. Berlin 1908.
74) Pratt, J. H., Beobachtungen über die Gerinnungszeit des Blutes und die Blutplättchen. Archiv für experim. Pathol. u. Pharmak., S. 299. Leipzig 1903.
75) Ders., A critical study of the various methods employed for enumerating blood-platelets. Journ. of Amer. Med. Assoc., Vol XLV, p. 1999. Chicago 1905.
76) Preisich und Heim, Über die Abstammung der Blutplättchen. Virchows Archiv, Bd. CLXXVIII. Berlin 1904.
77) Prus, Einiges über das Verhalten des leukämischen Blutes. Medycyna 1886. Nach Referat in: Zentralblatt für klin. Med. Leipzig 1887.
78) Ders., Die Wirkung des Malleïns auf das Blut. Österreich. Zeitschr. für wissenschaftl. Veterinärkunde. Wien 1894.
79) Rabl, H., Über eine elektrive Färbung der Blutplättchen in Trockenpräparaten. Wiener klin. Wochenschr., Nr. 46. Wien 1896.
80) Reinert, E., Die Zählung der Blutkörperchen und deren Bedeutung für Diagnose und Therapie. Leipzig 1891.
81) Ries, J., Nadel zur Blutentnahme für Untersuchungszwecke. Zeitschr. für wissenschaftl. Mikroskopie, Bd. XXI, S. 479. Leipzig 1904.
82) Riess, L., Bemerkungen über die Zerfallskörperchen des Blutes und ihr Verhältnis zur Anämie. Berliner klin. Wochenschr., 16. Jahrg., Nr. 47. Berlin 1879.
83) Rowley, M. W., Note on the Morphology of blood-plates. Journ. of the Amer. Med. Assoc. Chicago 1906.
84) Rubaschkin, W. J., Demonstration von Blutplättchen auf Agar-Agar nach Deetjen. Vortrag in der Gesellschaft russischer Ärzte zu St. Petersburg. Rousski Vratch. Zitiert nach: Jahresberichte über die Fortschr. der Anat. u. Entwicklungsgeschichte, Bd. IX, 1905.
85) Rüchel und Spitta, Einige Beobachtungen über Blutgerinnung und Leukocyten. Archiv für experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. XLIX, S. 285. Leipzig 1903.

86) Salvioli, J., Über die Todesursache nach Verbrennung. Virchows Archiv, Bd. CXXV. Berlin 1891.
87) Schimmelbusch, C., Die Blutplättchen und die Blutgerinnung. Virchows Archiv, Bd. CI. Berlin 1885.
88) Schittenhelm, A. und Bodong, A., Beiträge zur Frage der Blutgerinnung mit besonderer Berücksichtigung der Hirudinwirkung. Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmak., Bd. LIV, S. 217. Leipzig 1906.
89) Schmauch, G., Über endoglobuläre Körperchen in den Erythrocyten der Katze. Virchows Archiv, Bd. CLVII. Berlin 1899.
90) Schwab, M., Venenthrombose und Gerinnbarkeit des Blutes. Münchener med. Wochenschr., Nr. 51. München 1906.
91) Schwalbe, E., Untersuchungen zur Blutgerinnung. Beiträge zur Chemie und Morphologie der Koagulation des Blutes. Braunschweig 1900.
92) Ders., Bau und Entstehung der Blutplättchen. Lubarsch' und Ostertags Ergebnisse der allgem. Pathol., 8. Jahrg., 1902. Wiesbaden 1904.
93) Ders., Thrombose, Gerinnung, Blutplättchen. Ergebnisse der allgem. Pathol. und pathol. Anat., 11. Jahrg., 2. Abt. Wiesbaden 1907.
94) Slevogt, Über die im Blute der Säugetiere vorkommenden Körnchenbildungen. Inaug.-Diss. Dorpat 1883.
95) Smith, Th. und Brown, H. R., The resistance of the red blood corpuscles of the horse to salt solutions of different tonicities. Journ. of med. research, Vol. XV, p. 225. Boston 1906.
96) Storch, A., Untersuchungen über den Blutkörperchengehalt des Blutes der landwirtschaftlichen Haussäugetiere. Inaug.-Diss. Bern. Karlsruhe 1901.
97) Türk, W., Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskrankheiten. Wien und Leipzig 1898.
98) Tschistowitsch, N., Über die Blutplättchen bei akuten Infektionskrankheiten. Folia haematologica, 4. Jahrg., S. 295. Leipzig 1907.
99) Vallet, G., Sur la numération des hématoblastes. Compt. rend. de la Soc. de Biol., Tome I, p. 540. Paris 1907.
100) Weidenreich, Fr., Über die Form der Säugetiererythrocyten und die formbestimmenden Ursachen. Folia haematologica, Bd. II, S. 95. Berlin 1905.
101) Ders., Zur Morphologie der Blutplättchen. Anat. Anzeiger, Ergänzungsheft zum Bd. XXIX, S. 152. Jena 1906.
102) Wlassow, K., Untersuchungen über die histologischen Vorgänge bei der Gerinnung und Thrombose mit besonderer Berücksichtigung der Entstehung der Blutplättchen. Zieglers Beiträge zur pathol. Anat. und allgem. Pathol. Jena 1894.
103) Wright, A. E., On a method of determining the condition of blood coagulability for clinical and experimental purpose and on the effect of the administration of calcium salts in haemophilia and actual and threatened haemorrhage. British med. Journ., Vol. II, p. 223. London 1893.
104) Wright, J. H., Die Entstehung der Blutplättchen. Virchows Archiv, Bd. CLXXXVI. Berlin 1906.
105) Zietzschmann, O., Über die azidophilen Leukocyten (Körnerzellen) des Pferdes. Intern. Monatsschrift für Anat. u. Physiol., Bd. XXII. Leipzig 1905.

Lebenslauf.

Am 17. Juli 1885 wurde ich, Adolf Richard Walther, zu Mainz a. Rh. geboren als Sohn des Metallgießereibesitzers Heinrich Walther. Ich besuchte die Vorschule des Gymnasiums in Mainz und dann das Realgymnasium daselbst und bestand am 13. Februar 1903 die Reifeprüfung an dieser Anstalt. Nach einer halbjährigen Tätigkeit als praktischer Landwirt studierte ich während 4 Semestern Landwirtschaft an der Universität Leipzig und der Landwirtschaftlichen Hochschule Hohenheim bei Stuttgart; darauf besuchte ich die Tierärztliche Hochschule zu Berlin, an der ich Juli 1906 die naturwissenschaftliche Prüfung und Juli 1908 die Fachprüfung bestand. Nach kurzer Tätigkeit als praktischer Tierarzt trat ich am 1. Oktober 1908 als Einjährig-Freiwilliger beim 1. Schweren Reiter-Regiment zu München ein und hörte dort zugleich Vorlesungen an der Universität. Seit 1. Dezember 1909 bin ich wissenschaftlicher Hilfsarbeiter am physiologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule zu Berlin.

Druck von Ant. Kämpfe, Jena.